

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-3370

(P2002-3370A)

(43)公開日 平成14年1月9日(2002.1.9)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード*(参考)
A 6 1 K	31/167	A 6 1 K 31/167	4 C 0 3 1
	31/353	31/353	4 C 0 5 4
	31/40	31/40	4 C 0 5 5
	31/44	31/44	4 C 0 5 6
	31/4439	31/4439	4 C 0 6 2
審査請求 未請求 請求項の数34 O L (全 137 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願2000-290357(P2000-290357)

(22)出願日 平成12年9月20日(2000.9.20)

(31)優先権主張番号 特願平11-266298

(32)優先日 平成11年9月20日(1999.9.20)

(33)優先権主張国 日本(J P)

(31)優先権主張番号 特願平11-357889

(32)優先日 平成11年12月16日(1999.12.16)

(33)優先権主張国 日本(J P)

(31)優先権主張番号 特願2000-126272(P2000-126272)

(32)優先日 平成12年4月20日(2000.4.20)

(33)優先権主張国 日本(J P)

(71)出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72)発明者 加藤 金芳

兵庫県川西市丸山台2丁目2番地40

(72)発明者 寺内 淳

大阪府池田市鉢塚3丁目3番5-204号

(72)発明者 森 正明

茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田
春日ハイツ702号

(74)代理人 100080791

弁理士 高島 一 (外2名)

最終頁に続く

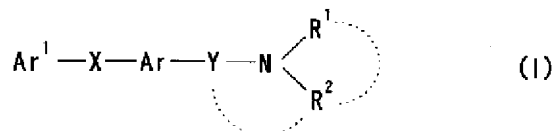
(54)【発明の名称】 メラニン凝集ホルモン拮抗剤

(57)【要約】

【課題】肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤を提供する。

【解決手段】式

【化1】



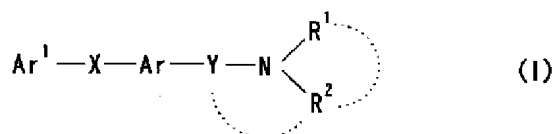
[式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；Xは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；Yは結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；Arは4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環を；R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R²はArとともにスピロ環を形成するか、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有して

いてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】



〔式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を；Xは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；Yは結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；Arは4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環を； R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 はArとともにスピロ環を形成するか、 R^2 は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい〕で表される化合物またはその塩を含有してなるメラニン凝集ホルモン拮抗剤。

【請求項2】Yが主鎖の原子数1ないし6のスペーサーであり、 R^1 および R^2 が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、 R^2 がArとともにスピロ環を形成していてもよい請求項1記載の剤。

【請求項3】 Ar^1 が置換基を有していてもよい芳香族基であり、 R^1 および R^2 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである請求項2記載の剤。

【請求項4】 Ar^1 で示される環状基が、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基である請求項1記載の剤。

【請求項5】 Ar^1 で示される環状基が、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素が2または3個単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基である請求項1記載の剤。

【請求項6】 Ar^1 で示される環状基が、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素と5ないし10員芳香族複素環とが単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基である請求項1記載の剤。

【請求項7】 Ar^1 が、ハロゲン原子；ニトロ； C_{1-3} アルキレンジオキシ；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル；ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル；ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ；ヒドロキシ；置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ；置換基を有していてもよい C_{6-14}

C_{6-14} アリアルオキシ；アミノ；モノ- C_{1-6} アルキルアミノ；ジ- C_{1-6} アルキルアミノ；置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ；置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基；ホルミル；カルボキシ；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルボニル；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルバモイル；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルボキサミド；置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル-カルボキサミド；置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド；N-（置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルボニル）-N- C_{1-6} アルキルアミノ；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアルアミノカルボニルアミノ；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアルスルホニルアミノ；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルボニルオキシ；オキソ；カルボキシ- C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル；置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル；芳香族複素環- C_{1-6} アルコキシ；およびシアノから選ばれる置換基をそれぞれ1ないし3個有していてもよいフェニル、ビフェニル、フェニル-ピリジル、フェニル-フリル、フェニル-イソオキサゾリル、ジフェニル-オキサゾリル、ピリジル-フェニル、フェニル-ピリミジニル、ベンゾフラニル-フェニル、フリル-フェニル、テルフェニル、チエニル-フェニル、インドリル、ナフチル-オキサジアゾリル、ベンゾフラニル-オキサジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、フルオレニル、ピリジル-ピロリルまたはチオキサンテニルである請求項1記載の剤。

【請求項8】 Ar^1 が、オキソ、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル、ヒドロキシ、 C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニルおよび C_{7-19} アラルキルから選ばれる置換基をそれぞれ1または2個有していてもよいピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ジヒドロピリジルまたはテトラヒドロピリジルである請求項1記載の剤。

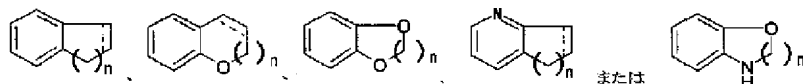
【請求項9】XおよびYで示される主鎖の原子数1ないし6のスペーサーが、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸-（R⁸は水素原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル）および置換されていてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である請求項1記載の剤。

【請求項10】Xが-C(=O)NR⁸-、-NR⁸-C(=O)-、-CH=CH-C(=O)NR⁸-または-SO₂NR⁸-（R⁸は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す）である請求項1記載の剤。

【請求項11】Yがハロゲン化されていてもよい2価のC

1-6 非環式炭化水素基である請求項1記載の剤。

【請求項12】Arが式



〔式中、 は単結合または二重結合を、nは1ないし4の整数を示す〕で示される環である請求項1記載の剤。

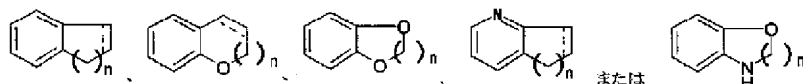
【請求項13】R¹およびR²が水素原子または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルであるか、R¹とR²とが隣接する窒素原子ともに3ないし8員含窒素複素環を形成する請求項1記載の剤。

【請求項14】メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

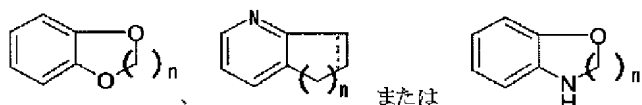
【請求項15】肥満症の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

【請求項16】摂食抑制剤である請求項1記載の剤。

【請求項17】メラニン凝集ホルモン拮抗剤と、糖尿病



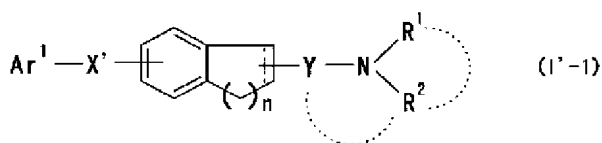
〔式中、 は単結合または二重結合を、nは1ないし4の整数を示す〕で示される環を；X⁻は-CO-NR^{8a}-、-NR^{8a}-CO-、-CH=CH-CO-NR^{8a}-または-SO₂-NR^{8a}-（R^{8a}は水素原子またはC₁₋₆アルキルを示す）を；Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹



（式中の記号は前記と同意義を示す）で示される環であり；X⁻が-CONH-、かつAr⁻がベンゾピラン、ジヒドロベンゾピラン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾオキサゾールまたはテトラヒドロベンゾオキサゼピンのいずれかであるとき、Ar¹は置換基を有していてもよいビフェニルでない〕で表される化合物（ただし、N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-ビフェニルカルボキサミドを除く）またはその塩。

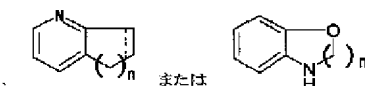
【請求項19】式

【化6】



〔式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を； は単結合または二重結合を；nは1ないし4の

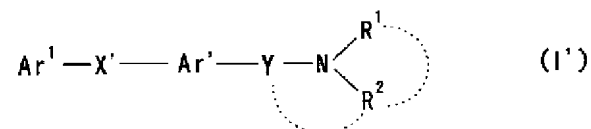
【化2】



治療剤、高血圧治療剤および動脈硬化症治療剤から選ばれる少なくとも1種以上とを組み合わせる医薬。

【請求項18】式

【化3】

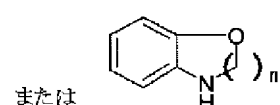


〔式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；Ar⁻はそれぞれ置換基を有していてもよい式

【化4】

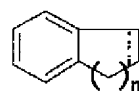
とR²とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。ただし、X⁻が-SO₂-NH-であるとき、Ar⁻は、それぞれ置換基を有していてもよい

【化5】



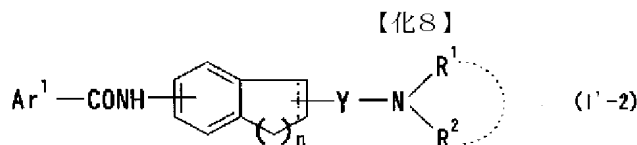
整数を；X⁻は-CO-NR^{8a}-、-NR^{8a}-CO-または-CH=CH-CO-NR^{8a}-（R^{8a}は水素原子またはC₁₋₆アルキルを示す）を；Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式

【化7】



（式中の記号は前記と同意義を示す）で表される環は、さらに置換基を有していてもよい〕で表される化合物（ただし、N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-ビフェニルカルボキサミドを除く）またはその塩。

【請求項20】式

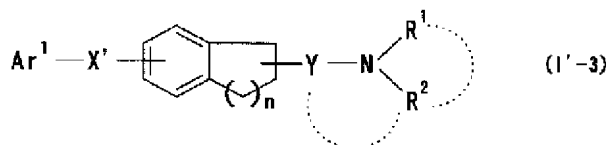


〔式中、 R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。その他の記号は請求項19と同意義を示す。〕で表される請求項19記載の化合物。

【請求項21】 Ar^1 が置換基を有していてもよい芳香族基であり、 R^1 および R^2 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである請求項20記載の化合物。

【請求項22】式

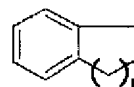
【化9】



〔式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を； n は1ないし4の整数を； X' は $-\text{CONR}^{\text{R}^{\circ}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{R}^{\circ}}\text{CO}-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{R}^{\circ}}-$ ($\text{R}^{\text{R}^{\circ}}$ は

水素原子または C_{1-6} アルキルを示す) を； Y は主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを； R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式

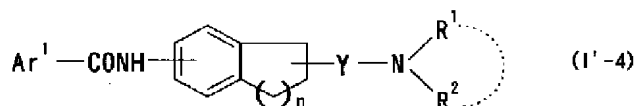
【化10】



(n は前記と同意義を示す) で表される環は、さらに置換基を有していてもよい〕で表される化合物 (ただし、 $\text{N}-[2-(\text{N}, \text{N}-\text{ジメチルアミノ})\text{メチル}-6\text{-テトラリニル}]-4\text{-ビフェニルカルボキサミド}$ を除く) またはその塩。

【請求項23】式

【化11】

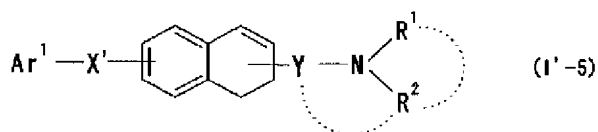


〔式中、 R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。その他の記号は請求項22と同意義を示す。〕で表される請求項22記載の化合物。

【請求項24】 Ar^1 が置換基を有していてもよい芳香族基であり、 R^1 および R^2 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである請求項23記載の化合物。

【請求項25】式

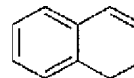
【化12】



〔式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を； X'

は $-\text{CONR}^{\text{R}^{\circ}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{R}^{\circ}}\text{CO}-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\text{R}^{\circ}}-$ ($\text{R}^{\text{R}^{\circ}}$ は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す) を； Y は主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを； R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式

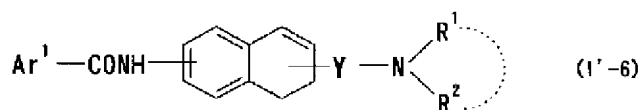
【化13】



で表される環は、さらに置換基を有していてもよい〕で表される化合物またはその塩。

【請求項26】式

【化14】

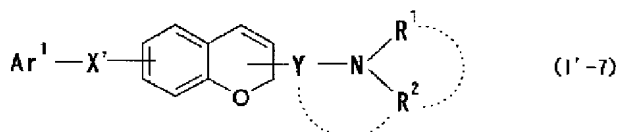


〔式中、R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。その他の記号は請求項25と同意義を示す。〕で表される請求項25記載の化合物。

【請求項27】Ar¹が置換基を有していてもよい芳香族基であり、R¹およびR²で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルである請求項26記載の化合物。

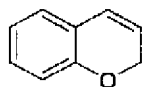
【請求項28】式

【化15】



〔式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；X'は—CONR^{8c}—、—NR^{8c}CO—、—CH=CH—CONR^{8c}—または—SO₂NR^{8c}—（R^{8c}は水素原子またはC₁₋₆アルキルを示す）を；Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式

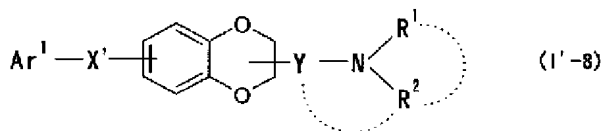
【化16】



で表される環は、さらに置換基を有していてもよい。ただし、X'が—CONH—であるとき、Ar¹は置換基を有していてもよいビフェニルでない〕で表される化合物またはその塩。

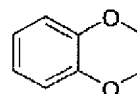
【請求項29】式

【化17】



〔式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；X'は—CONR^{8c}—、—NR^{8c}CO—、—CH=CH—CONR^{8c}—または—SO₂NR^{8c}—（R^{8c}は水素原子またはC₁₋₆アルキルを示す）を；Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式

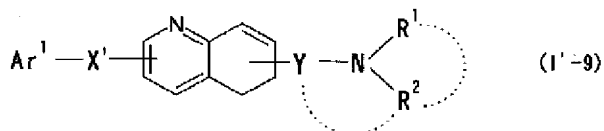
【化18】



で表される環は、さらに置換基を有していてもよい〕で表される化合物またはその塩。

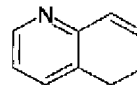
【請求項30】式

【化19】



〔式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；X'は—CONR^{8c}—、—NR^{8c}CO—、—CH=CH—CONR^{8c}—または—SO₂NR^{8c}—（R^{8c}は水素原子またはC₁₋₆アルキルを示す）を；Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式

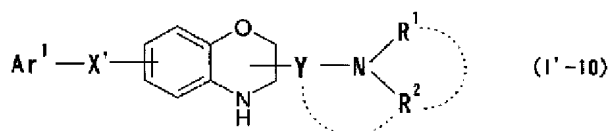
【化20】



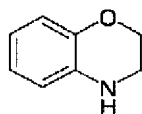
で表される環は、さらに置換基を有していてもよい〕で表される化合物またはその塩。

【請求項31】式

【化21】



〔式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を； X' は $-CONR^{8c}-$ 、 $-NR^{8c}CO-$ 、 $-CH=CH-CO-NR^{8c}-$ または $-SO_2NR^{8c}-$ (R^{8c} は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す)を； Y は主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを； R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子および Y とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式【化22】



で表される環は、さらに置換基を有していてもよい。ただし、 X' が $-CONH-$ であるとき、 Ar^1 は置換基を有していてもよいビフェニルでない〕で表される化合物またはその塩。

【請求項32】請求項18、19、22、25、26、28、29、30または31のいずれか1に記載の化合物を含有してなる医薬組成物。

【請求項33】請求項18、19、22、25、26、28、29、30または31のいずれか1に記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項34】 $N-[2-(N,N\text{-ジメチルアミノ})メチル-6\text{-テトラニル}]-[4'-(4\text{-メトキシビフェニル-4-イル})カルボキサミド]$ ； $4'\text{-フルオロ-}N-[6-[(N,N\text{-ジメチルアミノ})メチル]-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ビフェニル-4-カルボキサミド}]$ ； $4'\text{-フルオロ-}N-[6-(1\text{-ピペリジニルメチル})-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ビフェニル-4-カルボキサミド}]$ ； $4'\text{-フルオロ-}N-[6-[(N,N\text{-ジメチルアミノ})メチル]-5,6,7,8\text{-テトラヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ビフェニル-4-カルボキサミド}]$ ； $(+)\text{-}4'\text{-フルオロ-}N-[6-[(N,N\text{-ジメチルアミノ})メチル]-5,6,7,8\text{-テトラヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ビフェニル-4-カルボキサミド}]$ ； $(-)\text{-}4'\text{-フルオロ-}N-[6-[(N,N\text{-ジメチルアミノ})メチル]-5,6,7,8\text{-テトラヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ビフェニル-4-カルボキサミド}]$ ； $4'\text{-クロロ-}N-[3-[(N,N\text{-ジメチルアミノ})メチル]-2H\text{-クロメン-7-イル}][1,1'\text{-ビフェニル-4-カルボキサミド}]$ ； $4'\text{-フルオロ-}N-[6-(1\text{-ピロリジニルメチル})-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ビフェニル-4-カルボキサミド}]$ ； $N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-2H\text{-クロメン-7-イル}]-4'\text{-フルオロ}[1,1'\text{-ビフェニル-4-カル}$

ボキサミド]； $4'\text{-クロロ-}N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4\text{-ジヒドロ-2H\text{-クロメン-7-イル}][1,1'\text{-ビフェニル-4-カルボキサミド}]$ ； $6-(4\text{-メトキシフェニル})\text{-}N-[5\text{-メチル-6-(1\text{-ピロリジニルメチル})-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}]ニコチンアミド]$ ； $4'\text{-クロロ-}N-[7-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6\text{-ジヒドロ-3-キノリニル}][1,1'\text{-ビフェニル-4-カルボキサミド}]$ ； $4-(4\text{-クロロフェニル})\text{-}N-[6-(1\text{-ピロリジニルメチル})-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}]-3,6\text{-ジヒドロ-1(2H)\text{-ピリジンカルボキサミド}]$ ； $N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}]-4-(4\text{-フルオロフェニル})\text{-1\text{-ピペリジンカルボキサミド}]$ ； $4-(4\text{-メトキシフェニル})\text{-}N-[6-(1\text{-ピロリジニルメチル})-5\text{-メチル-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}]-1\text{-ピペリジンカルボキサミド}]$ ； $4'\text{-フルオロ-}N-[6-[2-(1\text{-ピロリジニル})エチル]-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ビフェニル-4-カルボキサミド}]$ ； $4'\text{-クロロ-}N-[6-[2-(1\text{-ピロリジニル})エチル]-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ビフェニル-4-カルボキサミド}]$ ； $4'\text{-クロロ-}N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4\text{-ジヒドロ-2H\text{-1,4\text{-ベンゾオキサジン-6-イル}][1,1'\text{-ビフェニル-4-カルボキサミド}]$ ； $4-(4\text{-メトキシフェニル})\text{-}N-[5\text{-メチル-6-(1\text{-ピロリジニルメチル})-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}]-1\text{-ピペリジンカルボキサミド}]$ ； $4-(4\text{-クロロフェニル})\text{-}N-[6-[(4\text{-メチル-1\text{-ピペラジニル})メチル}-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}]-1\text{-ピペリジンカルボキサミド}]$ ； $4'\text{-クロロ-}N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H\text{-インデン-6-イル}][1,1'\text{-ビフェニル-4-カルボキサミド}]$ ； $4'\text{-フルオロ-}N-[2-(1\text{-ピロリジニルメチル})-3,4\text{-ジヒドロ-2H\text{-1,4\text{-ベンゾオキサジン-6-イル}][1,1'\text{-ビフェニル-4-カルボキサミド}]$ ； $4'\text{-フルオロ-}N-[5\text{-メチル-6-[(4\text{-メチル-1\text{-ピペラジニル})メチル}-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ビフェニル-4-カルボキサミド}]$ ； $4'\text{-クロロ-}N-[5\text{-メチル-6-[(4\text{-メチル-1\text{-ピペラジニル})メチル}-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}][1,1'\text{-ビフェニル-4-カルボキサミド}]$ ；または $4-(4\text{-クロロフェニル})\text{-}N-[5\text{-メチル-6-[(4\text{-メチル-1\text{-ピペラジニル})メチル}-7,8\text{-ジヒドロ-2-ナフタレニル}]-1\text{-ピペリジンカルボキサミド}]$ ；である請求項18記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、肥満症の予防・治療剤などとして有用なメラニン凝集ホルモン拮抗剤に関する。

【0002】

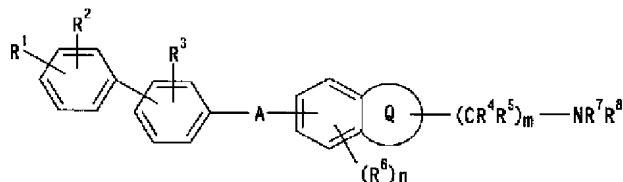
【従来の技術】摂食行動はヒトを含め、多くの生物にとって、欠くことの出来ない行為である。そのため、摂食行動に異常をきたすと正常な生命活動に狂いが生じ、疾患につながる場合が多い。近年、食事環境の変化に伴い、肥満が社会的な問題になりつつある。肥満はさらに

糖尿病、高血圧、動脈硬化症などの生活習慣病の重大なリスクファクターであるだけでなく、体重増加が膝などの関節に過度の負担を与えることにより、関節炎や疼痛をもたらすことも広く知られている。また、ダイエットブームなどにより、減量を望む潜在人口も多い。一方、遺伝的あるいはストレスなどの神経症などが原因で起きる過食症などの摂食障害も多数報告されている。

【0003】そのため、肥満の予防・治療剤あるいは摂食抑制剤の開発研究が古くから活発に進められており、中枢性食欲抑制薬としてはマジンドール(mazindol)が市販されている。一方、レプチンに代表される食欲調節因子が最近数多く見いだされつつあり、これらの食欲調節因子の働きを制御する新たな抗肥満薬あるいは食欲抑制薬の開発が進められている。なかでもメラニン凝集ホルモン(以下、MCHと略記することもある)は、視床下部由来のホルモンで、食欲亢進作用を有することが知られている。さらに、MCHノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告されている[ネイチャー(Nature)、396巻、670頁、1998年]。これらのことから、MCH拮抗薬ができれば優れた食欲抑制薬あるいは抗肥満薬になると期待されているが、未だMCH拮抗作用を有する化合物、特に非ペプチド型化合物は知られていない。

【0004】一方、アミン誘導体として、以下の化合物が知られている。

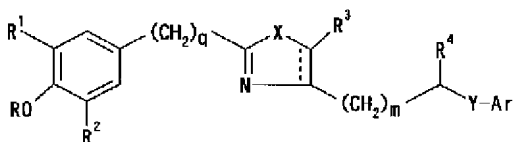
1) W098/38156には、 β アミロイド蛋白産生・分泌阻



[式中、Aは、Rが水素または C_{1-6} アルキルであるCONR；Qは酸素、窒素または硫黄から選択される1ないし3個のヘテロ原子を含む所望により置換されていてもよい5ないし7員の複素環；R¹は水素、ハロゲンなど；R²およびR³は独立して水素、ハロゲンなど；R⁴およびR⁵は独立して水素または C_{1-6} アルキル；R⁶はハロゲン、ヒドロキシなど；R⁷およびR⁸は独立して水素、 C_{1-6} アルキルなど；mは0ないし4；nは0、1または2である]で表される化合物またはその塩が記載されている。

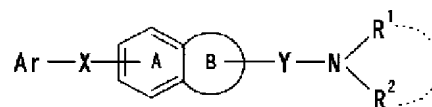
3) W098/15274には、抗酸化活性を有し、アルツハイマー病などの改善が期待される、式

【化25】



害作用を有する式

【化23】



[式中、Arは置換基を有していてもよい環集合芳香族基または置換基を有していてもよい縮合芳香族基を示し、Xは結合手などを示し、Yは酸素原子または硫黄原子を介していてもよく、かつ置換基を有していてもよい2価の C_{1-6} 脂肪族炭化水素基を示し、R¹およびR²はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルを示し、あるいはR¹とR²は隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、A環は式-X-Ar(式中、各記号は前記と同意義を示す)で表される基の外に置換基をさらに有していてもよいベンゼン環を示し、B環は、式-Y-NR¹R²(式中、各記号は前記と同意義を示す)で表される基の外に置換基をさらに有していてもよい4ないし8員環を示す。ただし、A環とB環とで形成される縮合環がインドール環のとき、-X-Ar(式中、各記号は前記と同意義を示す)で表される基は該インドール環の4-、6-または7-位に置換する。]で表される化合物またはその塩が記載されている。

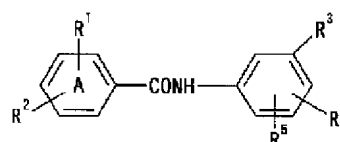
2) W095/32967には、5HT1Dアンタゴニスト活性を有し、食欲不振などの改善が期待される、式

【化24】

[式中、Arはフェニルなどを；Xは-O-または-S-を；Yは $C(R^5)R^{5'}$ (R^{5'}はHを、R⁵は-Hなどを；Zは-CH₂-または-N-を；RはHまたは-(C₁-C₆)アルキルを；R¹およびR²は独立して-(C₁-C₆)アルキルなどを；R³はHなどを；R⁴は水素などを；mは0ないし2の整数を；qは0または1を；nは0ないし4の整数を；pは1ないし6の整数を；tは1ないし4の整数を示す]で表される化合物が記載されている。

4) EP533266には、5HT1Dアンタゴニスト活性を有し、食欲不振などの改善が期待される、式

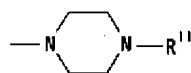
【化26】



[式中、R¹はハロゲンなどを；R²はハロゲンなどから選

ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいフェニルを； R^3 は

【化27】



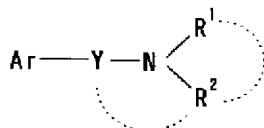
を； R^4 および R^5 は独立して水素、ハロゲンなどを； R^1 は水素または C_{1-6} アルキルを示す]で表される化合物が記載されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】肥満症の予防・治療剤などとして有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全なメラニン凝集ホルモン拮抗剤の開発が切望されている。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らはMCH拮抗作用を有する化合物について鋭意検討を行なった結果、式【化28】

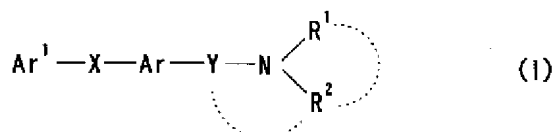


(式中の記号は前記と同意義を示す)で表される化合物に、式： Ar^1-X- (式中の記号は前記と同意義を示す)で表される基を導入した誘導体が優れたMCH拮抗作用を有することを見だし、本発明を完成した。

【0007】すなわち、本発明は、

1) 式

【化29】



[式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を；Xは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；Yは結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；Arは4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環を； R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 はArとともにスピロ環を形成するか、 R^2 は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表される化合物またはその塩を含有するメラニン凝集ホルモン拮抗剤；

2) Yが主鎖の原子数1ないし6のスペーサーであり、 R^1 および R^2 が同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 が隣

接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、 R^2 がArとともにスピロ環を形成していてもよい前記1)記載の剤；

3) Ar^1 が置換基を有していてもよい芳香族基であり、 R^1 および R^2 で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルである前記2)記載の剤；

4) Ar^1 で示される環状基が、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基である前記1)記載の剤；

5) Ar^1 で示される環状基が、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素が2または3個単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基である前記1)記載の剤；

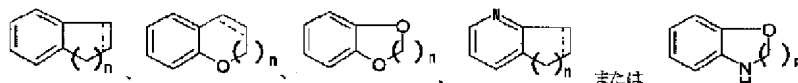
6) Ar^1 で示される環状基が、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素と5ないし10員芳香族複素環とが単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基である前記1)記載の剤；

7) Ar^1 が、ハロゲン原子；ニトロ； C_{1-3} アルキレンジオキシ；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル；ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル；ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ；ヒドロキシ；置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアルオキシ；アミノ；モノ- C_{1-6} アルキルアミノ；ジ- C_{1-6} アルキルアミノ；置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ；置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基；ホルミル；カルボキシ；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルボニル；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルバモイル；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルボキサミド；置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル-カルボキサミド；置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド；N-(置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルボニル)-N- C_{1-6} アルキルアミノ；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアルアミノカルボニルアミノ；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアルスルホニルアミノ；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリアル-カルボニルオキシ；オキソ；カルボキシ- C_{1-6} アルキル； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル；置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル；芳香族複素環- C_{1-6} アルコキシ；およびシアノから選ばれる置換基をそれぞれ1ないし3個有していてもよいフェニル、ピフェニル、フェニル-ピリジル、フェニル-フリル、フェニル-イソオキサゾリル、ジフェニル-オキサゾリル、ピリジル-フェニル

ル、フェニルピリミジニル、ベンゾフラニルフェニル、フリルフェニル、テルフェニル、チエニルフェニル、インドリル、ナフチルオキサジアゾリル、ベンゾフラニルオキサジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、フルオレニル、ピリジルピロリルまたはチオキサントニルである前記1)記載の剤；

8) Ar^1 が、オキソ、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール、ヒドロキシ、 C_{7-19} アラルキルオキシカルボニルおよび C_{7-19} アラルキルから選ばれる置換基をそれぞれ1または2個有していてもよいピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ジヒドロピリジルまたはテトラヒドロピリジルである前記1)記載の剤；

9) XおよびYで示される主鎖の原子数1ないし6のスペーサーが、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$



[式中、 $-----$ は単結合または二重結合を、nは1ないし4の整数を示す]で示される環である前記1)記載の剤；

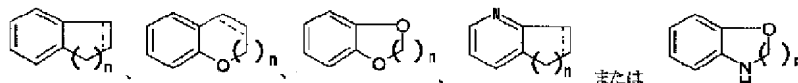
13) R^1 および R^2 が水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルであるか、 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子ともに3ないし8員含窒素複素環を形成する前記1)記載の剤；

14) メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である前記1)記載の剤；

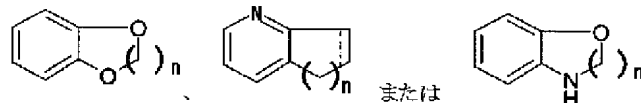
15) 肥満症の予防・治療剤である前記1)記載の剤；

16) 摂食抑制剤である前記1)記載の剤；

17) メラニン凝集ホルモン拮抗剤と、糖尿病治療剤、



[式中、 $-----$ は単結合または二重結合を、nは1ないし4の整数を示す]で示される環を； X^- は $-CONR^{80}-$ 、 $-NR^{80}CO-$ 、 $-CH=CH-CONR^{80}-$ または $-SO_2NR^{80}-$ (R^{80} は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す)を；Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを； R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、 R^1



(式中の記号は前記と同意義を示す)で示される環であり； X^- が $-CONH-$ 、かつ Ar^1 がベンゾピラン、ジヒドロベンゾピラン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾオキサゾールまたはテトラヒドロベンゾオキサゼピンのいずれかであるとき、 Ar^1 は置換基を有していてもよいビフェニルでない]で表される化合物(ただし、 $N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチ$

$_2-$ 、 $-NR^{80}-$ (R^{80} は水素原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル)および置換されていてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である前記1)記載の剤；

10) Xが $-CONR^{80}-$ 、 $-NR^{80}CO-$ 、 $-CH=CH-CONR^{80}-$ または $-SO_2NR^{80}-$ (R^{80} は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す)である前記1)記載の剤；

11) Yがハロゲン化されていてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基である前記1)記載の剤；

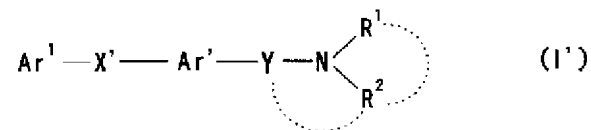
12) Ar が式

【化30】

高血圧治療剤および動脈硬化症治療剤から選ばれる少なくとも1種以上とを組み合わせる医薬；

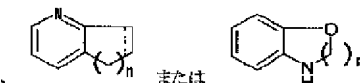
18) 式

【化31】



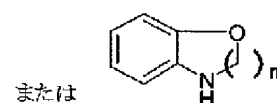
[式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を； Ar^- はそれぞれ置換基を有していてもよい式

【化32】



と R^2 とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。ただし、 X^- が $-SO_2NH-$ であるとき、 Ar^- は、それぞれ置換基を有していてもよい

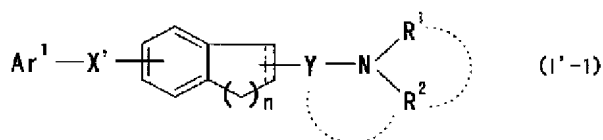
【化33】



ル-6-テトラリニル]-4-ビフェニルカルボキサミドを除く)またはその塩；

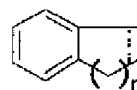
19) 式

【化34】



〔式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；
 --- は単結合または二重結合を；nは1ないし4の
 整数を；X⁻は-CONR^{8c}-, -NR^{8c}CO-または-
 CH=CH-CONR^{8c}- (R^{8c}は水素原子またはC₁₋₆
 アルキルを示す)を；Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；R¹およびR²は同一または異なって水素原子
 または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、
 R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R²は隣接す

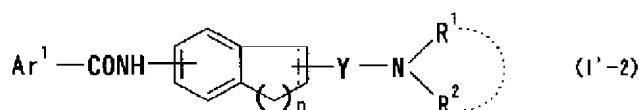
る窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい
 含窒素複素環を形成していてもよい。また、式
 【化35】



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表される環は、
 さらに置換基を有していてもよい〕で表される化合物
 (ただし、N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テ
 トラリニル]-4-ビフェニルカルボキサミドを除く)またはその塩；

20) 式

【化36】

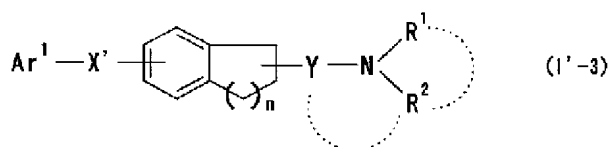


〔式中、R¹およびR²は同一または異なって水素原子また
 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹と
 R²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよ
 い含窒素複素環を形成していてもよい。その他の記号は
 前記19)と同意義を示す。〕で表される前記19)記
 載の化合物；

21) Ar¹が置換基を有していてもよい芳香族基であ
 り、R¹およびR²で示される置換基を有していてもよい炭
 化水素基が置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルであ
 る前記20)記載の化合物；

22) 式

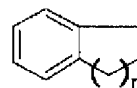
【化37】



〔式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；n
 は1ないし4の整数を；X⁻は-CONR^{8c}-, -NR^{8c}
 CO-または-CH=CH-CONR^{8c}- (R^{8c}は

水素原子またはC₁₋₆アルキルを示す)を；Yは主鎖
 の原子数1ないし6のスペーサーを；R¹およびR²は同一
 または異なって水素原子または置換基を有していてもよ
 い炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子と
 もに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成して
 いてもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置
 換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していても
 よい。また、式

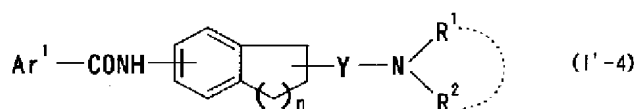
【化38】



〔nは前記と同意義を示す〕で表される環は、さらに置
 換基を有していてもよい〕で表される化合物(ただし、
 N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テ
 トラリニル]-4-ビフェニルカルボキサミドを除
 く)またはその塩；

23) 式

【化39】



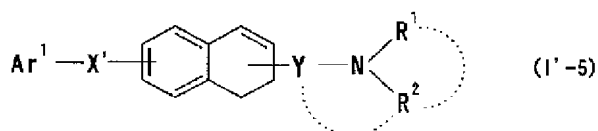
〔式中、R¹およびR²は同一または異なって水素原子また
 は置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹と
 R²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよ
 い含窒素複素環を形成していてもよい。その他の記号は
 前記22)と同意義を示す。〕で表される前記22)記
 載の化合物；

24) Ar¹が置換基を有していてもよい芳香族基であ
 り、R¹およびR²で示される置換基を有していてもよい炭

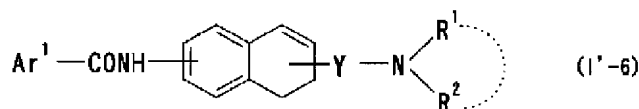
化水素基が置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルであ
 る前記23)記載の化合物；

25) 式

【化40】



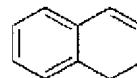
[式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；X'は-C(=O)NR⁸ᶜ-, -NR⁸ᶜC(=O)-または-CH=CH-C(=O)NR⁸ᶜ- (R⁸ᶜは水素原子またはC₁-₆アルキルを示す)を；Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式



[式中、R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。その他の記号は前記25)と同意義を示す。]で表される前記25)記載の化合物；

窒素複素環を形成していてもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式

【化41】



で表される環は、さらに置換基を有していてもよい]で表される化合物またはその塩；

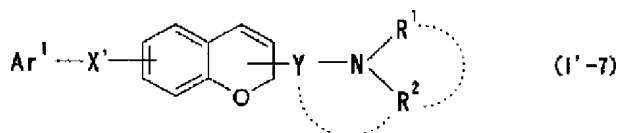
26) 式

【化42】

27) Ar¹が置換基を有していてもよい芳香族基であり、R¹およびR²で示される置換基を有していてもよい炭化水素基が置換基を有していてもよいC₁-₆アルキルである前記26)記載の化合物；

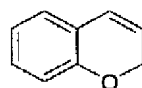
28) 式

【化43】



[式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；X'は-C(=O)NR⁸ᶜ-, -NR⁸ᶜC(=O)-, -CH=CH-C(=O)NR⁸ᶜ-または-SO₂NR⁸ᶜ- (R⁸ᶜは水素原子またはC₁-₆アルキルを示す)を；Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式

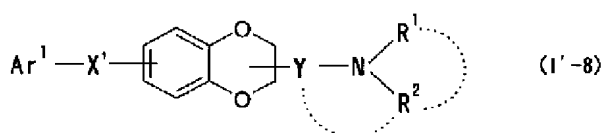
【化44】



で表される環は、さらに置換基を有していてもよい。ただし、X'が-C(=O)NH-であるとき、Ar¹は置換基を有していてもよいビフェニルでない]で表される化合物またはその塩；

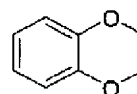
29) 式

【化45】



[式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；X'は-C(=O)NR⁸ᶜ-, -NR⁸ᶜC(=O)-, -CH=CH-C(=O)NR⁸ᶜ-または-SO₂NR⁸ᶜ- (R⁸ᶜは水素原子またはC₁-₆アルキルを示す)を；Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式

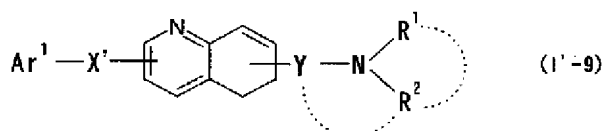
【化46】



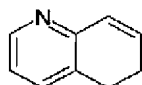
で表される環は、さらに置換基を有していてもよい]で表される化合物またはその塩；

30) 式

【化47】



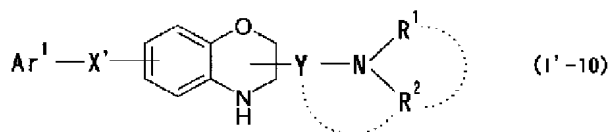
〔式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；X⁻は-C(=O)NR⁸-、-NR⁸C(=O)-、-CH=CH-C(=O)NR⁸-または-SO₂NR⁸-（R⁸は水素原子またはC₁₋₆アルキルを示す）を；Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式【化48】



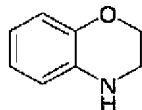
で表される環は、さらに置換基を有していてもよい〕で表される化合物またはその塩；

31) 式

【化49】



〔式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；X⁻は-C(=O)NR⁸-、-NR⁸C(=O)-、-CH=CH-C(=O)NR⁸-または-SO₂NR⁸-（R⁸は水素原子またはC₁₋₆アルキルを示す）を；Yは主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを；R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子ともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R²は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。また、式【化50】



で表される環は、さらに置換基を有していてもよい。ただし、X⁻が-C(=O)NH-であるとき、Ar¹は置換基を有していてもよいビフェニルでない〕で表される化合物またはその塩；

32) 前記18)、19)、22)、25)、26)、28)、29)、30)または31)のいずれか1に記載の化合物を含有してなる医薬組成物；

33) 前記18)、19)、22)、25)、26)、28)、29)、30)または31)のいずれか1に記載の化合物のプロドラッグ；

34) N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラニル]-[4'-(4'-メトキシビフェニル-4-イル)カルボキサミド]；4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；4'-フルオロ-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；(+)-4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；(-)-4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；4'-クロロ-N-[3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；4'-フルオロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-イル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；4'-クロロ-N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；6-(4-メトキシフェニル)-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド；4'-クロロ-N-[7-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6-ジヒドロ-3-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；4-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキサミド；N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド；4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-5-メチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキサミド；4'-フルオロ-N-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；4'-クロロ-N-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；4'-クロロ-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；4-(4-メトキシフェニル)-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキサミド；4-(4-クロロフェニル)-N-[6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキサミド；4'-クロロ-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-インデン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；

ド；4'-フルオロ-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド；4'-フルオロ-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド；4'-クロロ-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド；または4-(4-クロロフェニル)-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ペペリジンカルボキシアミド；である前記18)記載の化合物；などに関する。

【0008】Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、芳香族基、非芳香族環状炭化水素基、非芳香族複素環基などが挙げられる。ここで、「芳香族基」としては、例えば、単環式芳香族基、縮合芳香族基、環集合芳香族基などが挙げられる。該単環式芳香族基としては、単環式芳香環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基が挙げられる。該「単環式芳香環」としては、例えばベンゼン環、5または6員芳香族複素環が挙げられる。

【0009】「5または6員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1~3個)を含む5または6員芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、フラザンなどが挙げられる。

【0010】「単環式芳香族基」の具体例としては、フェニル、2-または3-チエニル、2-,3-または4-ピリジル、2-または3-フリル、2-,4-または5-チアゾリル、2-,4-または5-オキサゾリル、1-3-または4-ピラゾリル、2-ピラジニル、2-,4-または5-ピリミジニル、1-,2-または3-ピロリル、1-,2-または4-イミダゾリル、3-または4-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イルなどが挙げられる。

【0011】「縮合芳香族基」としては、縮合多環式(好ましくは2ないし4環式、さらに好ましくは2または3環式)芳香環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基を示す。該「縮合多環式芳香環」としては、縮合多環式芳香族炭化水素、縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。該「縮合多環式芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数9ないし14個の縮合多環式(2または3環式)芳香族炭化水素(例、ナフタレン、インデン、フルオレン、アントラセンなど)などが挙げられる。

【0012】該「縮合多環式芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば、1~4個)を含む9ないし14員、好ましくは9または10員の縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。該「縮合多環式芳香族複素環」の具体例としては、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフエン、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フトラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタルイミド、チオキサンテンなどが挙げられる。

【0013】「縮合芳香族基」の具体例としては、1-ナフチル；2-ナフチル；2-,3-,4-,5-または8-キノリル；1-,3-,4-,5-,6-,7-または8-イソキノリル；1-,2-,3-,4-,5-,6-または7-インドリル；1-,2-,4-または5-イソインドリル；1-,5-または6-フトラジニル；2-,3-または5-キノキサリニル；2-,3-,4-,5-または6-ベンゾフラニル；2-,4-,5-または6-ベンズチアゾリル；1-,2-,4-,5-または6-ベンズイミダゾリル；1-,2-,3-または4-フルオレニル；チオキサンテニルなどが挙げられる。

【0014】「環集合芳香族基」は、2個以上(好ましくは2または3個)の芳香環が単結合で直結していて、環を直結している結合の数が環系の数より1個少ない芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基を意味する。該芳香環集合体としては、例えば、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素(例、ベンゼン、ナフタレンなど)および5ないし10員(好ましくは5または6員)芳香族複素環から選ばれる2または3個(好ましくは2個)で形成される芳香環集合体などが挙げられる。芳香環集合体の好ましい例としては、例えばベンゼン、ナフタレン、ピリジン、ピリミジン、チオフエン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンズチオフエン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンゾフランおよびピロールから選ばれる2または3個の芳香環からなる芳香環集合体が挙げられる。

【0015】「環集合芳香族基」の具体例としては、2-,3-または4-ビフェニル；3-(1-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(2-ベンズオキサゾリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；3-(3-インドリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-

—イル；3—(2—インドリル)—1,2,4—オキサジアゾール—5—イル；4—フェニルチアゾール—2—イル；4—(2—ベンゾフラニル)チアゾール—2—イル；4—フェニル—1,3—オキサゾール—5—イル；5—フェニル—イソチアゾール—4—イル；5—フェニルオキサゾール—2—イル；4—(2—チエニル)フェニル；4—(3—チエニル)フェニル；3—(3—ピリジル)フェニル；4—(3—ピリジル)フェニル；6—フェニル—3—ピリジル；5—フェニル—1,3,4—オキサジアゾール—2—イル；4—(2—ナフチル)フェニル；4—(2—ベンゾフラニル)フェニル；4,4'—テルフェニル；5—フェニル—2—ピリジル；2—フェニル—5—ピリミジニル；4—(4—ピリジル)フェニル；2—フェニル—1,3—オキサゾール—5—イル；2,4—ジフェニル—1,3—オキサゾール—5—イル；3—フェニル—イソオキサゾール—5—イル；5—フェニル—2—フリル；4—(2—フリル)フェニル；3—(4—ピリジル)ピロリルなどが挙げられる。

【0016】前記した「芳香族基」のなかでも、「炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基（好ましくはフェニルなど）」、「炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素が2または3個単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基（好ましくは2—,3—または4—ビフェニル；4,4'—テルフェニルなど）」および「炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素と5ないし10員芳香族複素環とが単結合で直結した芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基（好ましくは6—フェニル—3—ピリジル、5—フェニル—2—ピリジルなど）」が好ましい。

【0017】「非芳香族環状炭化水素基」としては、例えば C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニルなどが挙げられる。ここで、 C_{3-8} シクロアルキルの具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。 C_{3-8} シクロアルケニルの具体例としては、シクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどが挙げられる。前記した「非芳香族環状炭化水素基」のなかでも、 C_{3-8} シクロアルキルが好ましく、とりわけシクロヘキシルが好ましい。

【0018】「非芳香族複素環基」としては、例えば、単環式非芳香族複素環基、縮合多環式非芳香族複素環基などが挙げられる。該「単環式非芳香族複素環基」としては、単環式非芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基が挙げられる。該「単環式非芳香族複素環」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1~3個)を含む5ないし8員の単環式非芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、イミダ

ゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサメチレンイミンなどが挙げられる。「縮合多環式非芳香族複素環基」としては、縮合多環式(好ましくは2ないし4環式、さらに好ましくは2または3環式)非芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基を示す。該「縮合多環式非芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上(例えば、1~4個)を含む9ないし14員、好ましくは9または10員の縮合多環式非芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンズイミダゾール、ジヒドロベンズオキサゾール、ジヒドロベンズチアゾール、ジヒドロベンズイソチアゾール、ジヒドロナフト[2,3-b]チオフェン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロフェナントリジン、ヘキサヒドロフェノチアジン、ヘキサヒドロフェノキサジン、テトラヒドロフトラジン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロカルバゾール、テトラヒドロ β -カルボリン、テトラヒドロアクリジン、テトラヒドロフェナジン、テトラヒドロチオキサントテンなどが挙げられる。前記した「非芳香族複素環基」のなかでも、「5ないし8員の単環式非芳香族複素環基（好ましくはピペリジニル；ピペラジニル；ピロリジニル；ジヒドロピリジル；テトラヒドロピリジルなど）」が好ましい。

【0019】 Ar^1 で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、例えばオキソ、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ— C_{1-6} アルキル、カルボキシ— C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ—カルボニル— C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリールオキシ— C_{1-6} アルキル(例、フェノキシメチルなど)、 C_{1-6} アルキル— C_{6-14} アリール— C_{2-6} アルケニル(例、メチルフェニルエテニルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール—カルバモイル、アミノ、アミノ— C_{1-6} アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルな

ど)、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、芳香族複素環- C_{1-6} アルコキシなどが挙げられる。 Ar^1 で示される「環状基」は、上記置換基を、環状基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。また、置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

【0020】また、 Ar^1 で示される「環状基」が非芳香族環状炭化水素基あるいは非芳香族複素環基である場合、該「環状基」は、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基などを置換基として有していてもよい。ここで、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール」および「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」としては、後述の「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示するものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。また、置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

【0021】前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブプロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。前記

「ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル」、「カルボキシ- C_{1-6} アルキル」および「 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル」において、 C_{1-6} アルキルとしては、前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」における C_{1-6} ア

ルキルが挙げられる。また、「 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル」における C_{1-6} アルコキシとしては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなどが挙げられる。

【0022】前記「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)などが挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4,4-ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。

【0023】前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

【0024】前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。

【0025】前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「 C_{7-19} アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどが挙げられる。なかでもベンジルなどが好ましい。

【0026】前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6}

アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、アミノ- C_{1-6} アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0027】ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0028】前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} ア

ルキル-カルボニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

【0029】前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4,4,4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなどが挙げられる。

【0030】前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(例、アセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなどが挙げられる。

【0031】前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」における「 C_{6-14} アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ」における「 C_{7-19} アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、トリフェニルメチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ、2,2-ジフェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシなどが挙げられる。

【0032】前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル」における「 C_{6-14} アリール-カルバモイル」としては、例えば、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ」、「置換基を有していてもよい

C₆₋₁₄アリールーカルボニル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0033】前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジーン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イルなどが挙げられる。該「5ないし7員飽和環状アミノ」は、ベンゼン環と縮合していてもよい。該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」としては、例えば、オキソ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルーカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール、置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールーカルボニル、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基、5ないし8員の単環式非芳香族複素環基（例、ピペリジノ、ピペラジニル、ピロリジニル、ジヒドロピリジルなど）などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0034】ここで、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」、「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルーカルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル」としては、前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0035】「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール」における「C₆₋₁₄アリール」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなどが挙げられる。なかでも、フェニルなどが好ましい。該「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0036】「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールーカルボニル」における「C₆₋₁₄アリールーカルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。該「置換基を有してい

てもよいC₆₋₁₄アリールーカルボニル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0037】「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「5ないし10員芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の（単環式または2環式）芳香族複素環基が挙げられる。具体的には、例えば、2-または3-チエニル；2-,3-または4-ピリジル；2-または3-フリル；2-,4-または5-チアゾリル；2-,4-または5-オキサゾリル；1-,3-または4-ピラゾリル；2-ピラジニル；2-,4-または5-ピリミジニル；1-,2-または3-ピロリル；1-,2-または4-イミダゾリル；3-または4-ピリダジニル；3-イソチアゾリル；3-イソオキサゾリル；1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；1,2,4-オキサジアゾール-3-イル；2-,3-,4-,5-または8-キノリル；1-,3-,4-,5-,6-,7-または8-イソキノリル；1-,2-,3-,4-,5-,6-または7-インドリル；1-,2-,4-または5-イソインドリル；1-,5-または6-フタラジニル；2-,3-または5-キノキサリニル；2-,3-,4-,5-または6-ベンゾフラニル；2-,4-,5-または6-ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

【0038】該「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₃アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、C₆₋₁₄アリールオキシ-C₁₋₆アルキル（例、フェノキシメチルなど）、C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₄アリール-C₂₋₆アルケニル（例、メチルフェニルエチニルなど）、ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ、置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシ、アミノ、アミノ-C₁₋₆アルキル（例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど）、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど）、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキル（例、メチルアミノメチル、

エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチルなど)、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキル(例、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、5ないし7員飽和環状アミノ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0039】ここで、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ」、「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリーールオキシ」、「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」に関し、「5ないし7員飽和環状アミノ」として例示したものが用いられる。

【0040】前記「アシル」としては、例えば、式： $\text{CO}-\text{R}^3$ 、 $\text{CO}-\text{OR}^3$ 、 $\text{CO}-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $\text{CS}-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $\text{SO}_2-\text{R}^{3a}$ 、 $\text{SO}-\text{R}^{3a}$ 、 $\text{PO}(\text{OR}^3)-\text{OR}^4$ または $\text{PO}_2-\text{R}^{3a}$ [式中、R³は(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(iii)置換基を有していてもよい複素環基；R^{3a}は(i)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(ii)置換基を有していてもよい複素環基；R⁴は水素原子またはC₁₋₆アルキルを示し；R³とR⁴とは隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表されるアシルなどが挙げられる。

【0041】R³またはR^{3a}で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基(例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリーール、アラルキルなど)などが挙げられる。このうち、以下のような炭素数1ないし19個の鎖状または環状炭化水素基などが好ましい。

- a) C₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)；
- b) C₂₋₆アルケニル(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニルなど)；
- c) C₂₋₆アルキニル(例えば、エチニル、プロパルギル、2-ブチニルなど)；
- d) C₃₋₆シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シク

ロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、該C₃₋₆シクロアルキルは、1個のベンゼン環と縮合していてもよい；

e) C₆₋₁₄アリーール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなど)、好ましくはフェニル；

f) C₇₋₁₉アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど)、好ましくはベンジル。「炭化水素基」は、好ましくはC₁₋₆アルキル、C₆₋₁₄アリーール、C₇₋₁₉アラルキルなどである。

【0042】「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₃アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリーール-カルボニル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリーールオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリーール-カルバモイル、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリーールスルホニル、ホルミルアミノ、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリーール-カルボニルオキシ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチ

ルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ、ニコチノイルオキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

【0043】ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0044】前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル」における「 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル」としては、例えばフェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

【0045】「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル」における「 C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオキシカルボニル、トリフェニルメチルオキシカルボニル、1-ナフチルメチルオキシカルボニル、2-ナフチルメチルオキシカルボニル、2,2-ジフェニルエチルオキシカルボニル、3-フェニルプロピルオキシカルボニル、4-フェニルブチルオキシカルボニル、5-フェニルペンチルオキシカルボニルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」における「5ないし6員複素環カルボニル」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなどが挙げられる。

【0046】前記「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」における「5ないし6員複素環カルバモイル」としては、例えば、モルホリノカルバモイル、ピペリジノカルバモイル、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイ

ル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル」における「 C_{6-14} アリールスルホニル」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどが挙げられる。

【0047】前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ」における「 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ」としては、例えば、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ」における「 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ」としては、例えば、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなどが挙げられる。

【0048】前記した「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

【0049】 R^3 または R^{3a} で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環または3環式)複素環、好ましくは(i)芳香族複素環、(ii)5ないし10員非芳香族複素環または(iii)7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基などが挙げられる。ここで、「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1ないし4個)を含む5ないし14員、好ましくは5ないし10員の芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、フラザン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フェノキサチン、インド

ール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジンフェノチアジン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環、またはこれらの環(好ましくは単環)が1ないし複数個(好ましくは1または2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環などが挙げられる。

【0050】「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、2-または3-ピロリン、ピロリジン、2-または3-イミダゾリン、2-オキサゾリン、オキサゾリジン、2-または3-ピラゾリン、ピラゾリジン、2-チアゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサメチレンイミン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンなどが挙げられる。

【0051】該「複素環基」は、好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)複素環基である。具体的には、例えば、2-または3-チエニル；2-, 3-または4-ピリジル；2-または3-フリル；2-, 4-または5-チアゾリル；2-, 4-または5-オキサゾリル；1-3-または4-ピラゾリル；2-ピラジニル；2-, 4-または5-ピリミジニル；1-, 2-または3-ピロリル；1-, 2-または4-イミダゾリル；3-または4-ピリダジニル；3-イソチアゾリル；3-イソオキサゾリル；1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル；1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル；2-, 3-, 4-, 5-または8-キノリル；1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または8-イソキノリル；1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-または7-インドリル；1-, 2-, 4-または5-イソインドリル；1-, 5-または6-フタラジニル；2-, 3-または5-キノキサリニル；2-, 3-, 4-, 5-または6-ベンゾフラニル；2-, 3-, 4-, 5-または6-ベンゾチエニル；2-, 4-, 5-または6-ベンゾチアゾリル；1-, 2-, 4-, 5-または6-ベンズイミダゾリルなどの芳香族複素環基；例えば、1-, 2-または3-ピロリジニル；1-, 2-4-または5-イミダゾリジニル；2-または4-イミダゾリニル；2-, 3-または4-ピラゾリジニル；ピペリジノ；2-, 3-または4-ピペリジニル；1-または2-ピペラジニル；モルホリノなどの非芳香族複素環基などが挙げられる。

【0052】該「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異な

っていてもよい。

【0053】 R^4 で示される「 C_{1-6} アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

【0054】 R^3 と R^4 とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員含窒素複素環などが挙げられる。該「含窒素複素環」は、好ましくは、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピロリジンなどである。該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっている。

【0055】該「アシル」は、好ましくは、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチルなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル(例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル(例、ニコチノイルなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル(例、フェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3, 4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル(例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル(例、メチルスルホニルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル(例、フェニルスルホニルなど)などである。

【0056】ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されてい

もよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルボニル」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0057】「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリーロキシカルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキロキシカルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として例示したものが用いられる。「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルバモイル」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0058】前記「アシルアミノ」としては、例えば、前記「アシル」で1ないし2個置換されたアミノが挙げられ、好ましくは、式： $-NR^5-COR^6$ 、 $-NR^5-COOR^{6a}$ 、 $-NR^5-SO_2R^{6a}$ 、 $-NR^5-CONR^{6a}R^{6b}$ 、 $-PO(-OR^5)-OR^6$ または $-PO_2-R^6$ 〔式中、 R^5 は水素原子または C_{1-6} アルキル； R^6 は前記 R^3 と同意義； R^{6a} は前記 R^{3a} と同意義； R^{6b} は R^4 と同意義を示す〕で表されるアシルアミノなどが挙げられる。 R^5 で示される「 C_{1-6} アルキル」としては、前記 R^4 で示される「 C_{1-6} アルキル」と同様のものが挙げられる。

【0059】該「アシルアミノ」は、好ましくは、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルーカルボキサミド（例、メチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミド、イソプロピルカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど）、 N -（置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルボニル）- N - C_{1-6} アルキルアミノ（例、 N -4-メトキシベンゾイル- N -メチルアミノなど）、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルーカルボキサミド（例、ベンジルカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよい芳香族複素環カルボキサミド（例、ベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールアミノカルボニルアミノ（例、フェニルアミノカルボニルアミノなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（例、メチルス

ルホニルアミノ、トリフルオロメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ（例、4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど）などである。ここで、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルボキサミド」、「 N -（置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルボニル）- N - C_{1-6} アルキルアミノ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルーカルボキサミド」、「置換基を有していてもよい芳香族複素環カルボキサミド」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールアミノカルボニルアミノ」および「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0060】前記「アシルオキシ」としては、例えば、前記「アシル」1個で置換されたオキシが挙げられ、好ましくは、式： $-O-COR^7$ 、 $-O-COOR^7$ 、 $-O-CONHR^7$ 、 $-PO(OH)-OR^7$ または $-PO_2-R^7$ 〔式中、 R^7 は前記 R^3 と同意義を示す〕で表されるアシルオキシなどが挙げられる。該「アシルオキシ」は、好ましくは、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルーカルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、4-メトキシベンゾイルオキシなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、トリフルオロメトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど）、モノ- C_{1-6} アルキルーカルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど）、ジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルバモイルオキシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど）、ニコチノイルオキシなどである。

【0061】なお、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0062】 Ar^1 で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「置換基を有して

いてもよい5ないし7員非芳香族複素環基」としては、例えば、4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル、4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イル、4,5-ジヒドロ-1H-2-イミダゾリルなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「アシル」、「アシルオキシ」、「アシルアミノ」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」として例示したものが用いられる。Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」である「芳香族複素環-C₁₋₆アルコキシ」に関し、「芳香族複素環」としては、前記R³として例示したものが挙げられる。また、「C₁₋₆アルコキシ」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ベンチルオキシなどが挙げられる。

【0063】Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」は、好ましくは、ハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素など）；ニトロ；C₁₋₃アルキレンジオキシ（好ましくはメチレンジオキシなど）；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど）；ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル（好ましくは、ヒドロキシメチルなど）；ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル（好ましくは、シクロヘキシルなど）；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ（好ましくは、メトキシ、エトキシなど）；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ（好ましくは、メチルチオなど）；ヒドロキシ；置換基（好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ等から選ばれる1ないし3個）を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシ（好ましくはベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、3-メトキシベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、4-メチルチオベンジルオキシ、4-エチルベンジルオキシなど）；置換基（好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ）を有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ（好ましくはフェニルオキシ、4-メトキシフェニルオキシなど）；アミノ；モノ-C₁₋₆アルキルアミノ（好ましくは、メチルアミノなど）；ジ-C₁₋₆アルキルアミノ（好ましくは、ジメチルアミノなど）；置換基（好ましくは、1ないし3個のオキソ）を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ（好ましくは1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルなど）；置換基を有していてもよい5ない

し7員非芳香族複素環基（好ましくは4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イルなど）；ホルミル；カルボキシ；置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールカルボニル（好ましくはベンゾイルなど）；置換基（好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ）を有していてもよいC₆₋₁₄アリールカルバモイル（好ましくはフェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3,4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど）；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル（例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど）；C₁₋₆アルコキシカルボニル（好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど）；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボキサミド（好ましくはメチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミド、イソプロピルカルボキサミドなど）；置換基（好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ）を有していてもよいC₆₋₁₄アリールカルボキサミド（好ましくはフェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキルカルボキサミド（好ましくはベンジルカルボキサミドなど）；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルボキサミド（好ましくはベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど）；N-（置換基（好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ）を有していてもよいC₆₋₁₄アリールカルボニル）-N-C₁₋₆アルキルアミノ（好ましくはN-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミノなど）；置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールアミノカルボニルアミノ（好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど）；置換基（好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ）を有していてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ（好ましくは4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど）；置換基（好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ）を有していてもよいC₆₋₁₄アリールカルボニルオキシ（好ましくは4-メトキシベンゾイルオキシなど）；オキソ；カルボキシ-C₁₋₆アルキル（好ましくは、カルボキシエチルなど）；C₁₋₆アルコキシカルボニル-C₁₋₆アルキル（好ましくは、メトキシカルボニルメチルなど）；置換基（好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子）を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル（好ましくはベンジル、2,4-ジクロロベンジルなど）；芳香族複素環-C₁₋₆アルコキシ（好ましくは2-キノリルメトキシなど）；シアノなどである。Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」が非芳香族環状炭化水素基または非芳香族複素環基である場合、置換基（好ましくは、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていても

よい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ等から選ばれる1ないし3個)を有していてもよい C_{6-14} アリール(好ましくはフェニル、4-フルオロフェニル、1,3-ベンゾジオキソール-5-イル、4-クロロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル)、ヒドロキシ、 C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル(好ましくはベンジルオキシカルボニル)、 C_{7-19} アラルキル(好ましくはベンジル)なども好適な置換基として用いられる。

【0064】 Ar^1 は、好ましくは、ハロゲン原子(好ましくはフッ素、塩素、臭素など)；ニトロ； C_{1-6} アルケレンジオキシ(好ましくはメチレンジオキシなど)；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル(好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど)；ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル(好ましくは、ヒドロキシメチルなど)；ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル(好ましくは、シクロヘキシルなど)；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ(好ましくは、メトキシ、エトキシなど)；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ(好ましくは、メチルチオなど)；ヒドロキシ；置換基(好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ等から選ばれる1ないし3個)を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ(好ましくはベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、3-メトキシベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、4-メチルチオベンジルオキシ、4-エチルベンジルオキシなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ)を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ(好ましくはフェニルオキシ、4-メトキシフェニルオキシなど)；アミノ；モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(好ましくは、メチルアミノなど)；ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(好ましくは、ジメチルアミノなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のオキソ)を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ(好ましくは1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルなど)；置換基を有していてもよい5ないし7員非芳香族複素環基(好ましくは4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イルなど)；ホルミル；カルボキシ；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル(好ましくはベンゾイルなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ)を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル(好ましくはフェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3, 4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど)；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル(例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど)； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(好ましくはメチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミド、イソプロピルカルボキサミドなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ)を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド(好ましくはフェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど)；置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル-カルボキサミド(好ましくはベンジルカルボキサミドなど)；置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド(好ましくはベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど)；N-(置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ)を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル)-N- C_{1-6} アルキルアミノ(好ましくはN-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミノなど)；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールアミノカルボニルアミノ(好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ)を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ(好ましくは4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ)を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ(好ましくは4-メトキシベンゾイルオキシなど)；オキソ；カルボキシ- C_{1-6} アルキル(好ましくは、カルボキシエチルなど)； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル(好ましくは、メトキシカルボニルメチルなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子)を有していてもよい C_{7-19} アラルキル(好ましくはベンジル、2, 4-ジクロロベンジルなど)；芳香族複素環- C_{1-6} アルコキシ(好ましくは2-キノリルメトキシなど)；シアノなどから選ばれる置換基をそれぞれ1ないし3個(好ましくは1または2個)有していてもよいフェニル、ビフェニル(好ましくは4-ビフェニル、2-ビフェニル)、フェニル-ピリジル(好ましくは6-フェニル-3-ピリジル、5-フェニル-2-ピリジル)、フェニル-フリル(好ましくは5-フェニル-2-フリル)、フェニル-イソキサゾリル(好ましくは3-フェニル-イソキサゾール-5-イル)、ジフェニル-オキサゾリル(好ましくは2, 4-ジフェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル)、ピリジル-フェニル(好ましくは4-(4-ピリジル)フェニル、4-(3-ピリジル)フェニル)、フェニル-ピリミジニル(好ましくは2-フェニル-5-ピリミジニル)、ベンゾフラニル-フェニル(好ましくは4-(2-ベンゾフラニル)フェニル)、フリル-フェニル(好ましくは4-(2-フリル)フェニル)、テルフェニル(好ま

しくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(好ましくはメチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミド、イソプロピルカルボキサミドなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ)を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド(好ましくはフェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど)；置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル-カルボキサミド(好ましくはベンジルカルボキサミドなど)；置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド(好ましくはベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど)；N-(置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ)を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル)-N- C_{1-6} アルキルアミノ(好ましくはN-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミノなど)；置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールアミノカルボニルアミノ(好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ)を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ(好ましくは4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ)を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ(好ましくは4-メトキシベンゾイルオキシなど)；オキソ；カルボキシ- C_{1-6} アルキル(好ましくは、カルボキシエチルなど)； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル- C_{1-6} アルキル(好ましくは、メトキシカルボニルメチルなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子)を有していてもよい C_{7-19} アラルキル(好ましくはベンジル、2, 4-ジクロロベンジルなど)；芳香族複素環- C_{1-6} アルコキシ(好ましくは2-キノリルメトキシなど)；シアノなどから選ばれる置換基をそれぞれ1ないし3個(好ましくは1または2個)有していてもよいフェニル、ビフェニル(好ましくは4-ビフェニル、2-ビフェニル)、フェニル-ピリジル(好ましくは6-フェニル-3-ピリジル、5-フェニル-2-ピリジル)、フェニル-フリル(好ましくは5-フェニル-2-フリル)、フェニル-イソキサゾリル(好ましくは3-フェニル-イソキサゾール-5-イル)、ジフェニル-オキサゾリル(好ましくは2, 4-ジフェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル)、ピリジル-フェニル(好ましくは4-(4-ピリジル)フェニル、4-(3-ピリジル)フェニル)、フェニル-ピリミジニル(好ましくは2-フェニル-5-ピリミジニル)、ベンゾフラニル-フェニル(好ましくは4-(2-ベンゾフラニル)フェニル)、フリル-フェニル(好ましくは4-(2-フリル)フェニル)、テルフェニル(好ま

しくは4,4'-テルフェニル)、チエニル-フェニル(好ましくは4-(2-チエニル)フェニル)、インドリル(好ましくは2-インドリル、3-インドリル)、ナフチル-オキサジアゾリル(好ましくは3-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)、ベンゾフラニル-オキサジアゾリル(好ましくは3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)、ベンゾチエニル(好ましくは2-ベンゾチエニル)、ベンゾフラニル(好ましくは2-ベンゾフラニル)、フルオレニル(好ましくは2-フルオレニル)、ピリジル-ピロリル(好ましくは3-(4-ピリジル)ピロリル)、チオキサンテニルである。また、Ar¹の好適な例としては、オキソ、置換基(好ましくは、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ等から選ばれる1ないし3個)を有していてもよいC₆₋₁₄アリール(好ましくはフェニル、4-フルオロフェニル、1,3-ベンゾジオキソール-5-イル、4-クロロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル)、ヒドロキシ、C₇₋₁₉アラルキルオキシ-カルボニル(好ましくはベンジルオキシカルボニル)、C₇₋₁₉アラルキル(好ましくはベンジル)から選ばれる置換基をそれぞれ1または2個有していてもよいピペリジニル(好ましくはピペリジノ)、ピペラジニル、ピロリジニル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジルなども挙げられる。

【0065】Ar¹は、さらに好ましくは、ハロゲン原子(好ましくはフッ素、塩素、臭素など)；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル(好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど)；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ(好ましくは、メトキシ、エトキシなど)；置換基(好ましくは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ等から選ばれる1ないし3個)を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシ(好ましくはベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ)を有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ(好ましくはフェニルオキシなど)；置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル(好ましくはベンゾイルなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ)を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルバモイル(好ましくはフェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3,4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど)；置換基を有していてもよい芳香族複素環カルバモイル(例、2-ピリジニルカルバモイル、2-キノリニルカルバモイルなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていても

よいC₁₋₆アルコキシ)を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボキサミド(好ましくはフェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミドなど)；置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル-カルボキサミド(好ましくはベンジルカルボキサミドなど)；芳香族複素環-カルボキサミド(好ましくはベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど)；N-(置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ)を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル)-N-C₁₋₆アルキルアミノ(好ましくはN-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミノなど)；置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールアミノカルボニルアミノ(好ましくはフェニルアミノカルボニルアミノなど)；置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ)を有していてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ(好ましくは4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど)；および置換基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ)を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ(好ましくは4-メトキシベンゾイルオキシなど)から選ばれる置換基をそれぞれ1または2個有していてもよいフェニル、ビフェニル(好ましくは4-ビフェニル)、フェニル-ピリジル(好ましくは6-フェニル-3-ピリジル、5-フェニル-2-ピリジル)である。また、Ar¹のさらに好適な例としては、オキソ、置換基[好ましくはハロゲン原子(好ましくはフッ素、塩素、臭素など)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル(好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど)またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ(好ましくは、メトキシ、エトキシなど)]を有していてもよいC₆₋₁₄アリール(好ましくはフェニル)から選ばれる置換基をそれぞれ1または2個有していてもよいピペリジノ、ピペラジニル、ピロリジニルなども挙げられる。

【0066】XおよびYで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」とは、主鎖の原子が1ないし6個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。例えば、2-シクロペンチレンの原子数を2個、1,3-シクロペンチレンの原子数を3個として数える。「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」としては、例えば、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁸- (R⁸は水素原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル)、置換されていてもよい2価のC₁₋₆非環式炭化水素基、および2価のC₅₋₈単環式非芳香族炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基などが挙げられる。

【0067】ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0068】「置換されていてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基」における「2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基」としては、例えば、

(1) C_{1-6} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ など)；

(2) C_{2-6} アルケニレン(例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など)；

(3) C_{2-6} アルキニレン(例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ など)などが挙げられる。該「2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基」は、置換可能な位置に、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシなど)などが挙げられる。

【0069】該「2価の C_{5-8} 単環式非芳香族炭化水素基」としては、例えば C_{5-8} シクロアルカン、 C_{5-8} シクロアルケンから任意の2個の水素原子を除いてできる2価基が挙げられる。具体例としては、例えば1, 2-シクロペンチレン；1, 3-シクロペンチレン；1, 2-シクロヘキシレン；1, 3-シクロヘキシレン；1, 4-シクロヘキシレン；1, 2-シクロヘプチレン；1, 3-シクロヘプチレン；1, 4-シクロヘプチレン；3-シクロヘキセン-1, 4-イレン；3-シクロヘキセン-1, 2-イレン；2, 5-シクロヘキサジエン-1, 4-イレンなどが挙げられる。なかでも C_{5-8} シクロアルキレンが好ましい。

【0070】XおよびYで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」は、好ましくは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^8-$ (R^8 は前記と同意義)、およびハロゲン化されていてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基から選ばれる1ないし3個からなる2価基である。

【0071】該「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」の好適な例としては、

(1) C_{1-6} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、

$-(CF_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ など)；

(2) C_{2-6} アルケニレン(例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CF=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など)；

(3) C_{2-6} アルキニレン(例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ など)；

(4) $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}S(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}CO(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}SO(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}SO_2(CH_2)_{w2}-$ 、 $-(CH_2)_{w1}NR^8(CH_2)_{w2}-$ ；

(5) $-(CH_2)_{w3}CONR^8(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}NR^8CO(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}SO_2NR^8(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}NR^8SO_2(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ ；

(6) $-(CH_2)_{w5}NR^8CONR^8(CH_2)_{w6}-$ ；

(7) $-(CH_2)_{w7}CONR^8-(CH_2)_{w8}-CONR^8-(CH_2)_{w9}-$ ； $-CH=CH-CONR^8-$ ； $-CH=CH-SO_2NR^8-$ ；

(R^8 は前記と同意義を； R^8 は R^8 と同意義を； $w1$ および $w2$ は0ないし5の整数を、かつ $w1+w2$ が0ないし5を； $w3$ および $w4$ は0ないし4の整数を、かつ $w3+w4$ が0ないし4を； $w5$ および $w6$ は0ないし3の整数を、かつ $w5+w6$ が0ないし3を； $w7$ 、 $w8$ および $w9$ は0ないし2の整数を、かつ $w7+w8+w9$ が0ないし2を示す)などが挙げられる。

【0072】Xで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」は、好ましくは $-(CH_2)_{w1}O(CH_2)_{w2}-$

(記号は前記と同意義を示す)、 $-CONR^8CO-$ 、 $-NR^8CO-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH=CH-CO-$ 、 $-SO_2NR^8CO-$ 、 $-SO_2NR^8CO-$ (R^8 は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す)であり、さらに好ましくは $-CONR^8CO-$ 、 $-NR^8CO-$ 、 $-CH=CH-CO-$ 、 $-SO_2NR^8CO-$ (R^8 は前記と同意義を示す)であり、特に好ましくは $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ などである。Yで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」は、好ましくはハロゲン化されていてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基、 $-(CH_2)_{w3}CONH(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ (記号は前記と同意義を示す)であり、さらに好ましくは C_{1-3} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ など)などである。

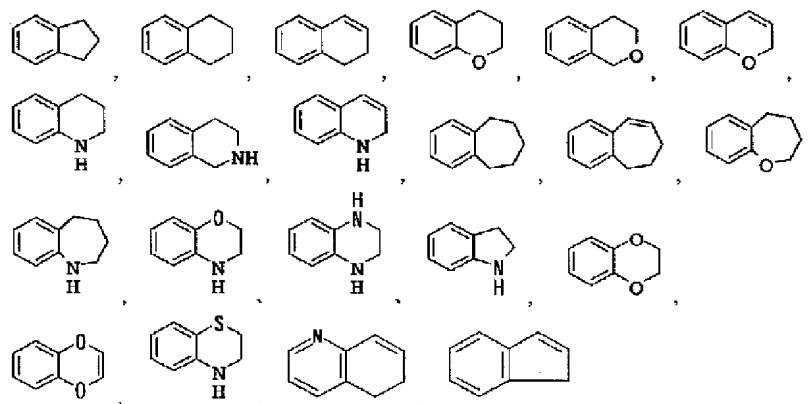
(R^8 は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す)であり、さらに好ましくは $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ などである。Yで示される「主鎖の原子数1ないし6のスペーサー」は、好ましくはハロゲン化されていてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基、 $-(CH_2)_{w3}CONH(CH_2)_{w4}-$ 、 $-(CH_2)_{w3}COO(CH_2)_{w4}-$ (記号は前記と同意義を示す)であり、さらに好ましくは C_{1-3} アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ など)などである。

【0073】Arで示される「4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環」における「置換基」および「単環式芳香環」としては、前記Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」および「環状基」としてそれぞれ例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なる

っていてもよい。

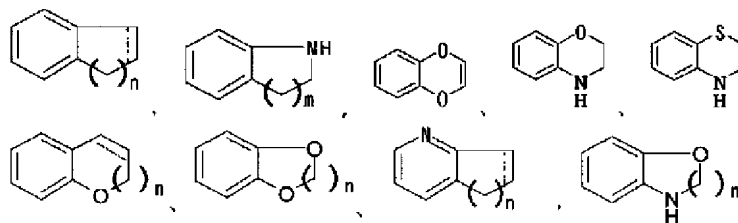
【0074】該置換基は、好ましくはホルミル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルなどである。ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」および「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

【0075】「4ないし8員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環」における「4ないし8員非芳香環」としては、 C_{4-8} 単環式非芳香族炭化水素環、4ないし8員単環式非芳香族複素環などが挙げられる。該「 C_{4-8} 単環式非芳香族炭化水素環」としては、例えば C_{4-8} シクロアルカン、 C_{4-8} シクロアルケンなどが挙げられる。具体例としては、例えばシクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテンなどが挙げられる。なかで



などが挙げられる。

【0077】Arは、好ましくは、ベンゼン、ピリジン、



〔式中、----- は単結合または二重結合を；mおよびnはそれぞれ1ないし4の整数を示す〕で表される環である。Arは、さらに好ましくは、ベンゼン、ピリジ

ン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどが好ましい。該「4ないし8員単環式非芳香族複素環」としては、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリジン、2-または3-ピラゾリン、イミダゾリン、ピベリジン、ピベラジン、アゼピン、アゾカン、オキサン、オキシシ、オキセパン、オキサゾリジン、2-オキサゾリン、チアゾリジン、2-チアゾリン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。前記「4ないし8員非芳香環」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えばハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）、シアノ、ヒドロキシなどが挙げられる。

【0076】Arに関し、「4ないし8員非芳香環と縮合し、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環」の具体例としては、例えば

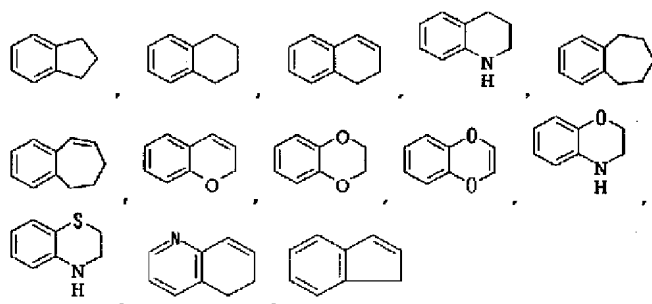
【化51】

または式

【化52】

ン、

【化53】



などである。

【0078】 R^1 および R^2 で示される「置換基を有しているもよい炭化水素基」としては、前記 R^3 として例示したものが用いられる。該「置換基を有しているもよい炭化水素基」は、好ましくは「置換基を有しているもよい C_{1-6} アルキル」である。ここで、「置換基を有しているもよい C_{1-6} アルキル」における「 C_{1-6} アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。なかでもメチル、エチル、プロピルなどが好ましい。また、「置換基を有しているもよい C_{1-6} アルキル」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されているもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されているもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されているもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されているもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されているもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されているもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 C

$_{1-6}$ アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有しているもよい芳香族基などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

【0079】ここで、「ハロゲン化されているもよい C_{3-6} シクロアルキル」、「ハロゲン化されているもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されているもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、前記「置換基を有しているもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。「ハロゲン化されているもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されているもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」、「ハロゲン化されているもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、前記「置換基を有しているもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。「置換基を有しているもよい芳香族基」における「置換基」および「芳香族基」としては、前記 Ar^1 で示される「置換基を有しているもよい環状基」において例示した「置換基」および「芳香族基」が用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

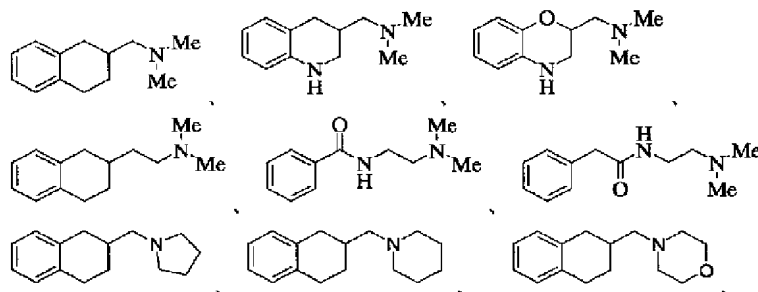
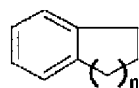
【0080】 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有しているもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子をさらに含んでもよい3ないし8員含窒素複素環が挙げられる。具体例としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンジイミン、ヘプタメチレンジイミン、ヘキサヒドロピリミジン、1,4-ジアゼパン、4,5-ジヒドロイミダゾールおよびこれらの不飽

和環状アミン(例、1,2,5,6-テトラヒドロピリジンなど)などが挙げられる。なかでもモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジンなどが好ましい。該「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

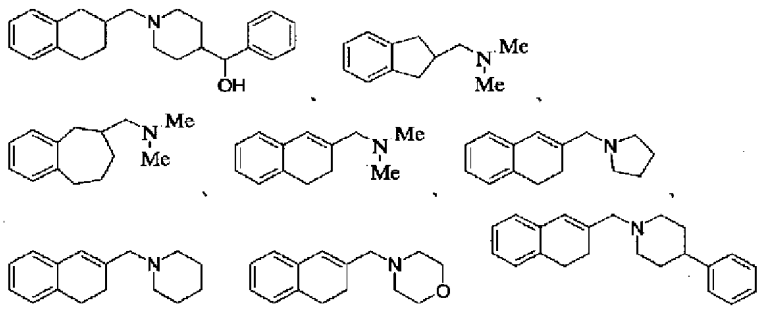
【0081】 R^1 および R^2 は、好ましくは、 C_{1-6} アルキルであり、さらに好ましくは、メチル、エチル、プロピルなどである。また、 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子と共にピペリジノ、ピロリジン-1-イル、ピペラジン-1-イルなどを形成する場合も好ましい。また、 R^1 および R^2 の少なくとも一方が、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルを示す場合が好ましく、特に、 R^1 および R^2 が共に置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルを示す場合が好適である。

【0082】 R^2 は、Arとともにスピロ環を形成していてもよい。例えばArが式

【化54】



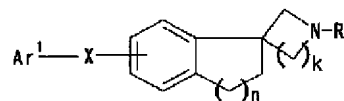
【化57】



【化58】

(式中、nは1ないし4の整数を示す)で表される環であり、Yがメチレンである場合、 R^2 はArとともにスピロ環を形成することができ、該スピロ環としては、例えば

【化55】

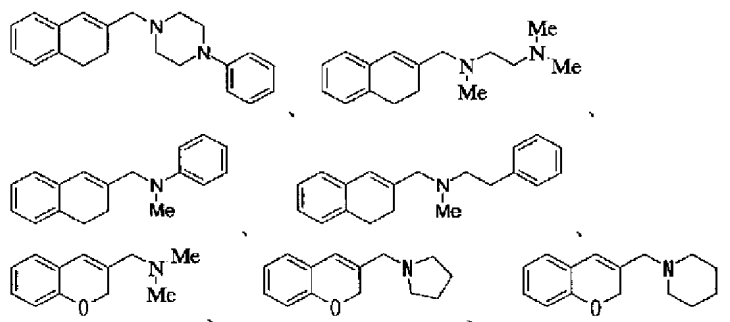


(式中、k(Ar環とNとを $-(CH_2)_k-$ で連結する)は1ないし4の整数を、その他の記号は前記と同意義を示す)などが挙げられる。

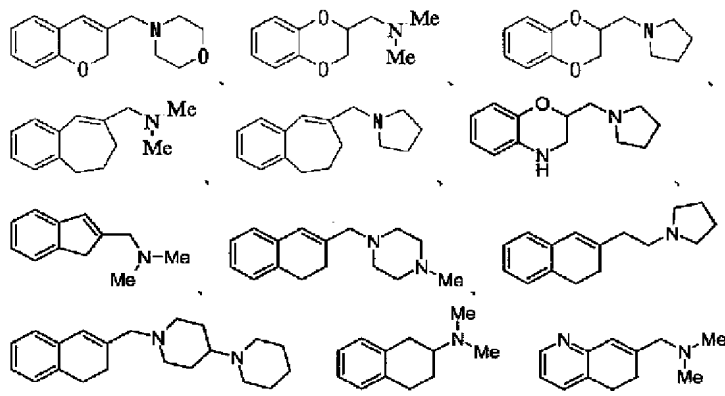
【0083】 R^2 は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい。ここで、「置換基を有していてもよい含窒素複素環」としては、前記 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子と共に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」として例示したものが挙げられる。

【0084】式(I)において、部分構造式： $Ar-Y-N(R^1)R^2$ (式中の記号は前記と同意義を示す)の好適な例としては、例えば

【化56】

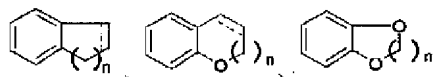


【化59】



などが挙げられる。

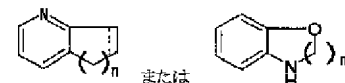
【0085】式(I)で表される化合物のうち、Arが



[式中、 --- は単結合または二重結合を、nは1ないし4の整数を示す]で示される環；Xが $-\text{CONR}^{\circ}-$ 、 $-\text{NR}^{\circ}\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}^{\circ}-$ または $-\text{SO}_2\text{NR}^{\circ}-$ (R° は水素原子または C_{1-6} アルキル

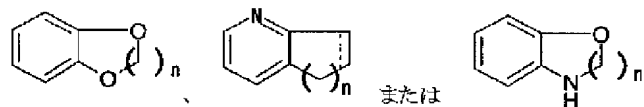
それぞれ置換基を有していてもよい式

【化60】



を示す)；Yが主鎖の原子数1ないし6のスペーサー；[ただし、Xが $-\text{SO}_2\text{NH}-$ であるとき、Arは、それぞれ置換基を有していてもよい

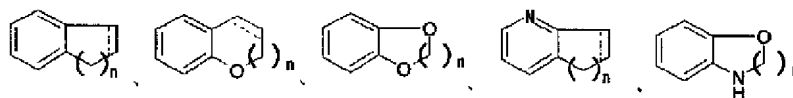
【化61】



(式中の記号は前記と同意義を示す)で示される環であり；Xが $-\text{CONH}-$ 、かつArがベンゾピラン、ジヒドロベンゾピラン、ジヒドロベンズオキサジン、ジヒドロベンズオキサゾールまたはテトラヒドロベンズオキサゼピンのいずれかであるとき、Ar¹は置換基を有していてもよいビフェニルでない]である化合物(ただし、N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-ビフェニルカルボキサミドを除く)、すなわち、式(I')で表される化合物(ただし、N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-ビフェニルカルボキサミドを

除く)は、新規化合物である。また、式(I')で表される化合物の好適な例としては、式(I'-1)、(I'-2)、(I'-3)、(I'-4)、(I'-5)、(I'-6)、(I'-7)、(I'-8)、(I'-9)または(I'-10)で表される化合物などが挙げられる。前記式(I')、(I'-1)、(I'-2)、(I'-3)、(I'-4)、(I'-5)、(I'-6)、(I'-7)、(I'-8)、(I'-9)および(I'-10)において、式

【化62】



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕等で示される環は、置換可能な位置に、さらに1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、前記Arにおいて例示した「置換基」が挙げられる。なかでも、ホルミル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）、シアノ、ヒドロキシなどが好ましい。

【0086】化合物(I)または(I')の塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、3-クロロ安息香酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物(I)または(I')は、酸性官能基を有する場合、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など)などの無機塩、アンモニウム塩などを形成していてもよい。また、化合物(I)または(I')は、塩基性官能基を有する場合、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩；または酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩を形成していてもよい。

【0087】化合物(I)および(I')（以下、本発明化合物と略記することがある）は、無水物、水和物のいずれであってもよい。水和物の場合、0.5ないし3個の水分子を有していてもよいさらに、本発明化合物は、同位元素（例、 3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S など）で標識されていてもよい。

【0088】本発明化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも本発明化合物として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、本発明化合物に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も本発明化合物に包含される。該光学異性体は、自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

【0089】光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシンなど)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

【0090】2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO-OVM(トーソー社製)あるいは、ダイセル社製 CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例えば、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィの場合、CP-Chirasil-DeX CB(ジエールサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィ法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理

により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、本発明化合物が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA〔 α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸〕、(-)-メントキシ酢酸等)などを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーを得ることができる。一方、本発明化合物がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

【0091】化合物(I')のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I')に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I')に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I')に変化する化合物をいう。化合物(I')のプロドラッグとしては、化合物(I')のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物〔例、化合物(I')のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など〕；化合物(I')の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物〔例、化合物(I')の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など〕；化合物(I')のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物〔例、化合物(I')のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキ

ソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など〕などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I')から製造することができる。また、化合物(I')のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I')に変化するものであってもよい。

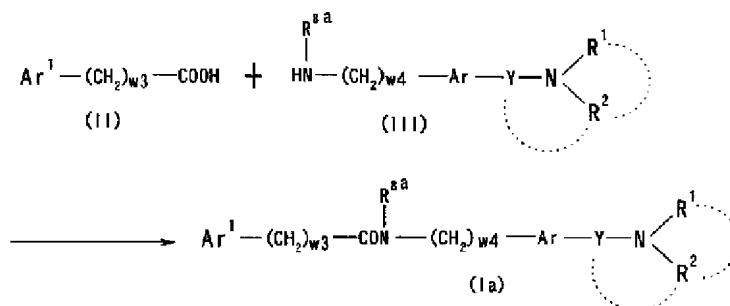
【0092】本発明化合物は、自体公知の方法、例えばW09838156、W09532967、EP-A533266などに記載の方法、あるいはこれに準ずる方法にしたがって製造することができる。例えば、本発明化合物は、以下に詳述する〔製造法1〕ないし〔製造法6〕、あるいはこれに準ずる方法によって製造することができる。なお、原料化合物として用いられる化合物(II)ないし(XI)は、それぞれ塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した化合物(I)または(I')の塩として例示したものが用いられる。

【0093】下記の〔製造法1〕ないし〔製造法6〕において、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エステル化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応などを行う場合、これらの反応は、自体公知の方法にしたがって行われる。このような方法としては、例えばオーガニックファンクショナルグループプレパレーションズ(ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS)第2版、アカデミックプレス社(ACADEMIC PRESS, INC.)1989年刊；コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション(Comprehensive Organic Transformations) VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法などが挙げられる。

【0094】〔製造法1〕式(I)においてXが $-(CH_2)_{w3}CONR^{8a}(CH_2)_{w4}-$ である化合物(Ia)は、例えば下記アミド化反応によって製造される。

(アミド化反応)

【化63】



〔式中、 R^{8a} は水素原子またはハロゲン化されていても

よい C_{1-6} アルキルを；その他の記号は前記と同意義を示

す]

該「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。該「アミド化反応」には、下記の「脱水縮合剤を用いる方法」と「カルボキシの反応性誘導体を用いる方法」が含まれる。

【0095】i) 脱水縮合剤を用いる方法

化合物(III)、1ないし5当量の化合物(II)、および1ないし2当量の脱水縮合剤を、不活性溶媒中で反応させる。必要に応じ、1ないし1.5当量の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)および(または)触媒量ないし5当量の塩基の共存下に反応を行ってもよい。該「脱水縮合剤」としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(WSC)などが挙げられる。なかでもWSCが好ましい。「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒(好ましくはアセトニトリル)、アミド系溶媒(好ましくはDMF)、ハロゲン化炭化水素系溶媒(好ましくはジクロロメタン)、エーテル系溶媒(好ましくはTHF)などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0096】「塩基」としては、例えば

1) 例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物(例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類(例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなど)などの強塩基;

2) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)などの無機塩基;および

3) 例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU(1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エン)、DBN(1, 5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン)などのアミン類;例えばピリジン、イミダゾール、2, 6-ピリジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられる。上記した塩基のなかでも、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどが好ましい。反応温度は、通常室

温(0ないし30℃、以下同様)である。反応時間は、例えば10ないし24時間である。

【0097】ii) カルボキシの反応性誘導体を用いる方法

化合物(II)の反応性誘導体と1ないし5当量(好ましくは1ないし3当量)の化合物(III)とを、不活性溶媒中で反応させる。必要に応じ、1ないし10当量、好ましくは1ないし3当量の塩基の共存下に反応を行ってもよい。化合物(II)の「反応性誘導体」としては、例えば酸ハライド(例、酸クロリド、酸ブロミドなど)、混合酸無水物(例、 C_{1-6} アルキル-カルボン酸、 C_{6-10} アリール-カルボン酸または C_{1-6} アルキル炭酸との酸無水物など)、活性エステル(例、置換基を有していてもよいフェノール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはN-ヒドロキシスクシンイミドとのエステルなど)などが挙げられる。該「置換基を有していてもよいフェノール」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個である。該「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」としては、前記「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。「置換基を有していてもよいフェノール」の具体例としては、例えばフェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、p-ニトロフェノールなどが挙げられる。反応性誘導体は、好ましくは酸ハライドである。

【0098】「不活性溶媒」としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、THF、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。反応温度は、通常-20℃ないし50℃、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

【0099】化合物(III)は、自体公知の方法により製造することができる。例えば、6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリンまたはその塩は、W09838156に記載の方法にしたがって製造することができる。また、6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インドール、6-アミノ-3,4-ジヒドロ-4-(2-ジメチルアミノエチル)-2H-1,4-ベンゾ

オキサジンなどは、W09532967に記載の方法にしたがって製造することができる。上記「カルボキシの反応性誘導体を用いる方法」は、式： $\text{Ar}^1-(\text{CH}_2)_{w3}-\text{SO}_2\text{OH}$

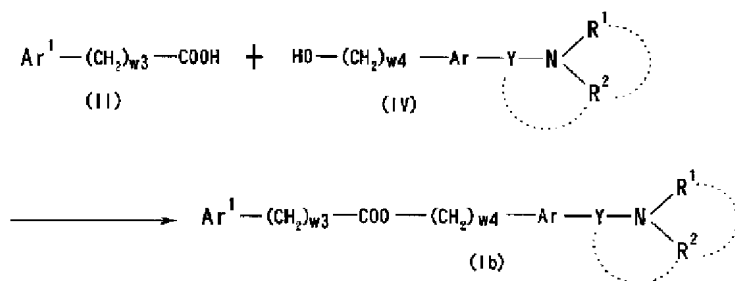
(式中の記号は前記と同意義を示す)で表されるスルホン酸、または式： $\text{Ar}^1-(\text{CH}_2)_{w3}-\text{SOOH}$ (式中の基号は前記と同意義を示す)で表されるスルフィン酸から、それぞれ対応するスルホンアミド誘導体またはスルフィン

アミド誘導体を製造する場合にも適応することができる。

【0100】[製造法2] 式(I)においてXが $-(\text{CH}_2)_{w3}\text{COO}(\text{CH}_2)_{w4}-$ である化合物(Ib)は、例えば下記エステル化反応によって製造される。

(エステル化反応)

【化64】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

化合物(II)の反応性誘導体と1ないし5当量(好ましくは1ないし3当量)の化合物(IV)とを、不活性溶媒中で反応させる。本反応は、通常、1ないし10当量、好ましくは1ないし3当量の塩基の共存下に行われる。化合物(II)の「反応性誘導体」としては、前記と同様のものが用いられる。なかでも、酸ハライドが好ましい。

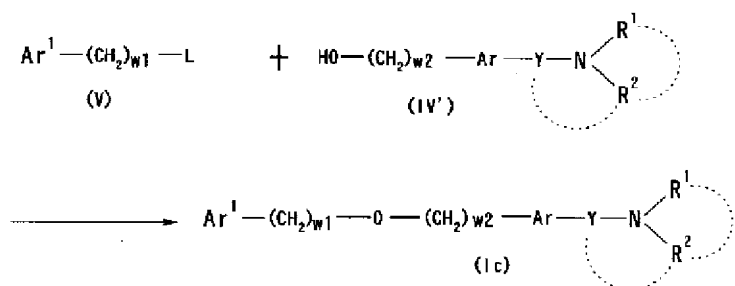
【0101】「不活性溶媒」としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好まし

い。「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。反応温度は、通常 -20°C ないし 50°C 、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

【0102】[製造法3] 式(I)においてXが $-(\text{CH}_2)_{w1}\text{O}(\text{CH}_2)_{w2}-$ である化合物(Ic)は、例えば下記エーテル化反応によって製造される。

(エーテル化反応)

【化65】



[式中、Lは脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

Lで示される「脱離基」としては、例えばハロゲン原子(例、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ(例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ、ヒドロキシなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子(例、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルまたは

C_{1-6} アルコキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。「置換基を有していてもよい C_{6-10} アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、1-ナフタレンスルホニルオキシ、2-ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。該「脱離基」は、好ましくは、ハロゲン原子(例、クロロ、ブロモ、ヨードなど)、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどである。

【0103】化合物(IV')と約1ないし5当量(好ましくは1ないし2当量)の化合物(V)とを、塩基の共存

下、不活性溶媒中で反応させる。「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどである。塩基の使用量は、通常化合物(V)に対して約1ないし5当量である。

【0104】「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。反応温度は約-20℃ないし100℃、好ましくは室温ないし80℃である。反応時間は、例えば約0.5時間ないし1日である。

【0105】上記製造法において、脱離基がヒドロキシである場合は、通常、光延反応を用いることができる。該光延反応では、化合物(V)と0.5ないし5当量(好ましくは1ないし1.5当量)の化合物(IV')とを、0.5ないし5当量(好ましくは1ないし1.5当量)のアセチルジカルボン酸エチルの共存下に、不活性溶媒中で反応させる。不活性溶媒としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水

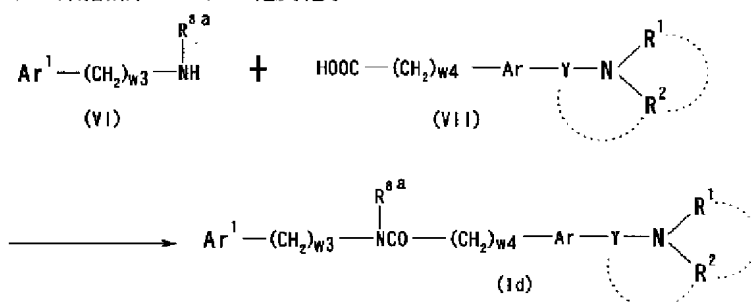
素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキド系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。反応温度は、通常-20℃ないし50℃、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

【0106】化合物(IV')は、自体公知の方法により製造することができる。例えば、3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリノール、2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-ヒドロキシテトラリン、6-ヒドロキシ-2-ピペリジノメチルテトラリン、2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-ヒドロキシテトラリン、2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-7-ヒドロキシテトラリン、6-ヒドロキシ-2-(N-メチルアミノ)メチルテトラリンなどは、W09838156に記載された方法にしたがって製造することができる。

【0107】[製造法4]式(I)においてXが-(CH₂)_{w3}NR^{8a}CO(CH₂)_{w4}-である化合物(I d)は、例えば下記アミド化反応によって製造される。

(アミド化反応)

【化66】



[式中の記号は前記と同意義を示す]

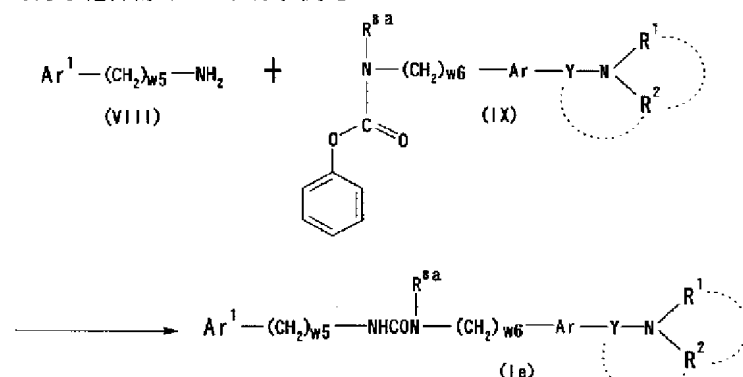
本製造法は、前記した製造法1に準じて行われる。

【0108】[製造法5]式(I)においてXが-(CH₂)_{w5}NHCONR^{8a}(CH₂)_{w6}-である化合物(I e)は、例え

ば下記ウレア化反応によって製造される。

(ウレア化反応)

【化67】

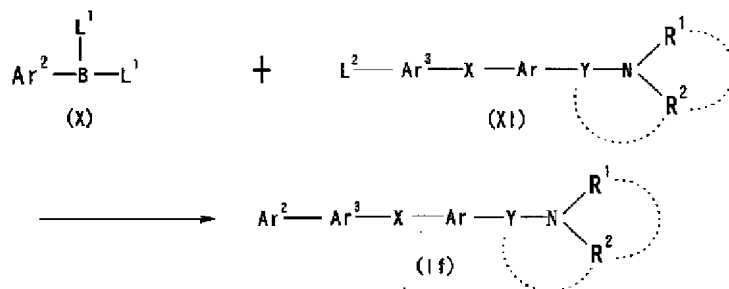


[式中の記号は前記と同意義を示す]

【0109】化合物(IX)と1ないし5当量(好ましくは1ないし1.5当量)化合物(VIII)とを、塩基の共存下、不活

性溶媒中で反応させる。「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリ

ウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、DMF、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。反応温度は、通常約-20℃ないし100℃、



[式中、Ar²およびAr³は、それぞれ置換基を有しているもよい単環式芳香族基または縮合芳香族基を；L¹はヒドロキシあるいはC₁₋₆アルキルを；L²はハロゲン(好ましくは塩素、臭素)あるいはトリフルオロメタンスルホニルオキシを；その他の記号は前記と同意義を示す]

【0111】Ar²およびAr³で示される「置換基を有しているもよい単環式芳香族基または縮合芳香族基」において、「置換基」、「単環式芳香族基」、「縮合芳香族基」としては、前記Ar¹として例示したものが用いられる。とりわけ、Ar²およびAr³が、ともに置換基を有しているもよいフェニルであり、Ar²-Ar³が置換基を有しているもよいビフェニルである場合が好ましい。アリアルカップリング反応は、自体公知の方法、例えば、アクタ ケミカ スカンジナビア (Acta. Chemica Scandinavica), 221-230頁、1993年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

【0112】化合物(X)と1ないし3当量(好ましくは1ないし1.5当量)の化合物(XI)とを、塩基および遷移金属触媒の存在下、不活性溶媒中で反応させる。該「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどである。「塩基」の使用量は、例えば化合物(XI)に対して、約1ないし10当量である。「遷移金属触媒」としては、例えば、パラジウム触媒、ニッケル触媒などが挙げられる。該「パラジウム触媒」としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、酢酸パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、パラジウム-炭素などが挙げられる。該「ニッケル触媒」としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(0)などが挙げられる。該「遷移金属触媒」の使用量

好ましくは室温ないし80℃である。反応時間は、例えば約0.5時間ないし1日である。

【0110】[製造法6]式(I)においてAr¹が置換基を有しているもよい環集合芳香族基(Ar²-Ar³)である化合物(If)は、例えば下記アリアルカップリング反応によって製造することもできる。

(アリアルカップリング反応)

【化68】

は、化合物(XI)に対して、約0.01ないし1当量、好ましくは約0.01ないし0.5当量である。反応温度は、室温ないし150℃、好ましくは約80℃ないし150℃である。反応時間は、例えば約1ないし48時間である。該「不活性溶媒」としては、例えば、水、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、水、エタノール、トルエンなどの単独またはこれら二種以上の混合溶媒が好ましい。

【0113】前記「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなどが用いられる。前記「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどが用いられる。前記「ハロゲン化炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素などが用いられる。前記「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどが用いられる。前記「炭化水素系溶媒」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなどが用いられる。前記「アミド系溶媒」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどが用いられる。前記「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどが用いられる。前記「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド(DMSO)などが用いられる。前記「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが用いられる。

【0114】かくして得られた本発明化合物において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。該化

学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応などが挙げられる。

【0115】前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、カルボニルを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。アミノの保護基としては、例えば、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジロキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、 N,N -ジメチルアミノメチレン、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

【0116】カルボキシの保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、 C_{7-11} アラルキル(例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

【0117】ヒドロキシの保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、 C_{7-10} アラルキル(例、ベンジルなど)、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アル

キル(例、メチル、エチル、 n -プロピルなど)、 C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。カルボニルの保護基としては、例えば、環状アセタール(例、1,3-ジオキサンなど)、非環状アセタール(例、ジ- C_{1-6} アルキルアセタールなど)などが用いられる。

【0118】上記した保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法などに準じて行うことができる。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、 N -メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例えば、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルプロミドなど)などを使用する方法、還元法などが用いられる。

【0119】本発明化合物は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。また、本発明化合物の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。

【0120】本発明化合物は、優れたMCH受容体拮抗作用を有するため、MCHに起因する疾患の予防・治療剤として有用である。また、本発明化合物は、毒性も低く、経口吸収性および脳内移行性に優れている。したがって、本発明化合物を含有するメラニン凝集ホルモン拮抗剤(以下、MCH拮抗剤と略記することがある)は、哺乳動物(例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒトなど)に対し、MCHに起因する疾患の予防・治療剤などとして安全に投与される。ここで、MCHに起因する疾患としては、例えば肥満症[例、悪性肥満細胞症(malignant mastocytosis)、外因性肥満(exogenous obesity)、過インシュリン性肥満症(hyperinsular obesity)、過血漿性肥満(hyperplasmic obesity)、下垂体性肥満(hypophyseal adiposity)、減血漿性肥満症(hypoplasmic obesity)、甲状腺機能低下肥満症(hypothyroid obesity)、視床下部性肥満(hypothalamic obesity)、症候性肥満症(symptomatic obesity)、小児肥満(infantile obesity)、上半身肥満(upper body obesity)、食事性肥満症(alimentary obesity)、性機能低下性肥満(hypogonadal obesity)、全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)、単純性肥満(simple obesity)、中心性肥満(central obesity)など]、摂食亢進症(hyperphagia)、情動障害、記憶障害(memory disorder)、痴呆(dementia)、ホルモン障害(hormonal disorder)、性機能障害などが挙げられる。

【0121】本発明化合物は、糖尿病、糖尿病合併症

(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症など)、動脈硬化症、膝関節炎などの生活習慣病の予防・治療薬としても有用である。さらに、本発明化合物は、摂食抑制薬としても有用である。本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、食事療法(例、糖尿病の食事療法など)、運動療法と併用することもできる。

【0122】本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、それぞれ化合物(I)または(I')を、そのままあるいは薬理的に許容される担体とともに、自体公知の手段に従って製剤化することによって製造される。

【0123】ここで、薬理的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)などが挙げられる。

【0124】溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

【0125】等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D

-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0126】本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤などの経口剤；注射剤(例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など)、外用剤(例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など)、坐剤(例、直腸坐剤、膣坐剤など)、徐放剤(例、徐放性マイクロカプセルなど)、ペレット、点滴剤などの非経口剤などとして、経口的または非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与することができる。

【0127】本発明のMCH拮抗剤中の化合物(I)の含有量、および本発明の医薬組成物中の化合物(I')の含有量は、例えば、それぞれMCH拮抗剤または医薬組成物全体の約0.1ないし100重量%である。本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより適宜選択される。例えば、本発明のMCH拮抗剤または医薬組成物を、肥満症の成人患者(体重約60kg)に経口投与する場合の1日当たりの投与量は、それぞれ有効成分である化合物(I)または(I')として、約0.1ないし約500mg、好ましくは約1ないし約100mg、さらに好ましくは約5ないし約100mgであり、この量を1日1ないし数回に分けて投与することができる。

【0128】本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物は、例えば「肥満症の治療効果の増強」、「MCH拮抗剤の使用量の低減」などを目的として、本発明のMCH拮抗剤および医薬組成物に悪影響を及ぼさない併用薬剤を用いることができる。このような併用薬剤としては、例えば「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬(動脈硬化症治療薬)」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」などが挙げられる。これらの併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

【0129】上記「糖尿病治療薬」としては、例えばインスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビッグナイド剤、インスリン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、 β 3アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。インスリン抵抗性改善薬としては、例えばピオグリタゾンまたはその塩(好ましくは塩酸塩)、トログリタゾン、ロシ

グリタゾンまたはその塩(好ましくはマレイン酸塩)、JTT-501、GI-262570、MCC-555、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702などが挙げられる。インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げられる。上記以外にも、インスリン分泌促進剤としては、例えばレバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド(KAD-1229)、JTT-608などが挙げられる。

【0130】ビッグアニド剤としては、例えばメトホルミン、ブホルミン、フェンホルミンなどが挙げられる。インスリンとしては、例えばウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。インスリンとしては、0.45から0.9(w/w)%の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛、硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体(例、INS-1など)であってもよい。なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。 α -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。 β 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えばAJ-9677、BMS-196085、SB-226552、AZ40140などが挙げられる。上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えばエルゴセット、アラムリントイド、レプチン、BAY-27-9955などが挙げられる。

【0131】上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬などが挙げられる。アルドース還元酵素阻害剤としては、例えばトルレスタット；エパルレスタット；イミレスタット；ゼナレスタット；SNK-860；ゾボルレスタット；ARI-509；AS-3201などが挙げられる。グリケーション阻害薬としては、例えばビマゲジンなどが挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えばNGF、LY-333531などが挙げられる。上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルプロスタジール、塩酸チアプリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン(memantine)、ビマゲドリン(pimagedline；ALT-711)などが挙げられる。

【0132】上記「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」として

は、例えばリパーゼ阻害薬、食欲抑制薬などが挙げられる。リパーゼ阻害薬としては、例えばオルリスタットなどが挙げられる。食欲抑制薬としては、例えばマジンドール、デクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、パイアミン、(S)-シブトラミン、SR-141716、NGD-95-1などが挙げられる。上記以外にも、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリプスタチンなどが挙げられる。

【0133】上記「高血圧治療薬」としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシンII拮抗薬などが挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばカプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、(塩酸)デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、(塩酸)マニジピンなどが挙げられる。カルシウム拮抗薬としては、例えばニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。カリウムチャンネル開口薬としては、例えばレブクロマカリム、L-27152、AL0671、NIP-121などが挙げられる。アンジオテンシンII拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタンシレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177などが挙げられる。

【0134】上記「高脂血症治療薬(動脈硬化症治療薬)」としては、例えばHMG-C α A還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物などが挙げられる。HMG-C α A還元酵素阻害薬としては、例えばアラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リバンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522またはそれらの塩(例、ナトリウム塩など)などが挙げられる。フィブラート系化合物としては、例えばベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

【0135】上記「関節炎治療薬」としては、例えばイブプロフェンなどが挙げられる。上記「抗不安薬」としては、例えばクロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、プロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

【0136】前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とが組み

合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、MCH拮抗剤または医薬組成物; 併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。MCH拮抗剤または医薬組成物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

【0137】本発明は、さらに「メラニン凝集ホルモン拮抗剤と、糖尿病治療剤、高血圧治療剤、動脈硬化症治療剤から選ばれる少なくとも1種以上とを組み合わせる医薬」に関する。ここで、「メラニン凝集ホルモン拮抗剤」は、メラニン凝集ホルモン拮抗作用を有する化合物であれば特に限定されず、ペプチド型化合物および非ペプチド型化合物のいずれであってもよい。また、「糖尿病治療剤」、「高血圧治療剤」および「動脈硬化症治療剤」としては、前記併用薬剤として例示したものが挙げられる。これらの薬剤は、前記した「本発明のMCH拮抗剤と併用薬剤との組み合わせ」と同様にして用いることができる。該医薬は、各薬剤の単独使用に比べて、「肥満症の治療効果の増強」、「MCH拮抗剤の使用量の低減」等の優れた効果を奏する。

【0138】

【発明の実施の形態】本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。以下の参考例、実施例中の「室温」は0ないし30℃を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換形赤外分光光度計を用い、拡散反射法で測定した。FABMS(pos)は、高速原子衝撃質量分析法(Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry)における(+)法で測定した質量スペクトルである。

【0139】本文中で用いられているその他の略号は下記の意味を示す。

s : シングレット(singlet)
d : ダブルレット(doublet)
t : トリプレット(triplet)
q : クアルテット(quartet)

m : マルチプレット(multiplet)
br : ブロード(broad)
J : カップリング定数(coupling constant)
Hz : ヘルツ(Hertz)
CDCl₃ : 重クロロホルム
DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド
THF : テトラヒドロフラン
DMF : N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO : ジメチルスルホキシド
WSCD : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩
¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴(通常フリー体をCDCl₃中で測定した。)
IR : 赤外吸収スペクトル
Me : メチル
Et : エチル
HOBT : 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール
IPE : ジイソプロピルエーテル
DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン

【0140】本明細書および図面において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

DNA : デオキシリボ核酸
cDNA : 相補的デオキシリボ核酸
A : アデニン
T : チミン
G : グアニン
C : シトシン
RNA : リボ核酸
mRNA : メッセンジャーリボ核酸
dATP : デオキシアデノシン三リン酸
dTTP : デオキシチミジン三リン酸
dGTP : デオキシグアノシン三リン酸
dCTP : デオキシシチジン三リン酸
ATP : アデノシン三リン酸
EDTA : エチレンジアミン四酢酸
SDS : ドデシル硫酸ナトリウム
EIA : エンザイムイムノアッセイ
Gly : グリシン
Ala : アラニン
Val : バリン
Leu : ロイシン
Ile : イソロイシン

Ser	: セリン
Thr	: スレオニン
Cys	: システイン
Met	: メチオニン
Glu	: グルタミン酸
Asp	: アスパラギン酸
Lys	: リジン
Arg	: アルギニン
His	: ヒスチジン
Phe	: フェニルアラニン
Tyr	: チロシン
Trp	: トリプトファン
Pro	: プロリン
Asn	: アスパラギン
Gln	: グルタミン
pGl	: ピログルタミン酸
Me	: メチル基
Et	: エチル基
Bu	: ブチル基
Ph	: フェニル基
TC	: チアゾリジン-4(R)-カルボキ サミド基

【0141】また、本明細書中で繁用される置換基、保護基および試薬を下記の記号で表記する。

Tos	: p-トルエンスルホニル
CHO	: ホルミル
Bzl	: ベンジル
Cl ₂ Bzl	: 2, 6-ジクロロベンジル
Bom	: ベンジルオキシメチル
Z	: ベンジルオキシカルボニル
Cl-Z	: 2-クロロベンジルオキシカルボニル
Br-Z	: 2-ブロモベンジルオキシカルボニル
Boc	: t-ブトキシカルボニル
DNP	: ジニトロフェノール
Trt	: トリチル
Bom	: t-ブトキシメチル
Fmoc	: N-9-フルオレニルメトキシカルボニル
HOBt	: 1-ヒドロキシベンズトリアゾール
HOObt	: 3, 4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン
HONB	: 1-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボジイミド
DCC	: N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

【0142】本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号：1〕ラットSLC-1をコードするcDNAのスク

リーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：2〕ラットSLC-1をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：3〕ラットSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号：4〕5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたラットSLC-1cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：5〕ラットSLC-1発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ(ribo probe)を示す。

〔配列番号：6〕ヒトSLC-1をコードするcDNAを取得するために使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：7〕ヒトSLC-1をコードするcDNAを2本鎖にするために使用したプライマーを示す。

〔配列番号：8〕ヒトSLC-1をコードするcDNA全塩基配列を示す。

〔配列番号：9〕ヒトSLC-1の全アミノ酸配列を示す。

〔配列番号：10〕ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：11〕ヒトSLC-1(S)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：12〕ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：13〕ヒトSLC-1(L)をコードするcDNAのスクリーニングに使用した合成DNAを示す。

〔配列番号：14〕5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたヒトSLC-1(S) cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：15〕5'側にSal I認識配列が付加され、また3'側にSpe I認識配列が付加されたヒトSLC-1(L) cDNAの全塩基配列を示す。

〔配列番号：16〕ヒトSLC-1(S)発現CHO細胞およびヒトSLC-1(L)発現CHO細胞の各クローンにおけるSLC-1mRNAの発現量を測定するために使用したリボプローブ(ribo probe)を示す。

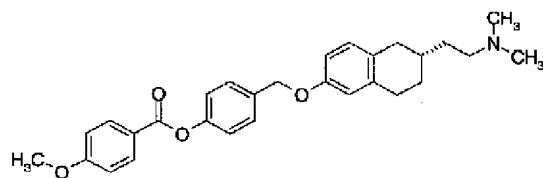
【0143】参考例1-6で得られた配列番号：9で表される塩基配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体 Escherichia coli DH10B/phSLC1L8は、平成11年2月1日から通商産業省工業技術院生命工学工業技術研究所(NIBH)に寄託番号FERM BP-6632として、平成11年1月21日から財団法人・発酵研究所(IFO)に寄託番号IFO 16254として寄託されている。

【0144】

【実施例】参考例1

2-(R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-[(4-(4-メトキシフェニル)カルボニルオキシ)ベンジルオキシ]テトラリン

【化69】



2-((R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-ヒドロキシテトラリン(300 mg)、4-(ヒドロキシメチル)フェニル 4-メトキシベンゾエート(530 mg)、トリフェニルホスフィン(430 mg)のTHF溶液(6 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液、0.95 g)を氷冷下滴下した。反応液を室温で2時間攪拌後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン〜ヘキサン：酢酸エチル=10：1)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(320mg)を得た。

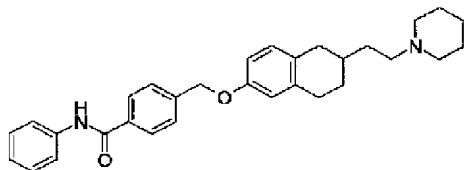
融点：111-114℃。

$[\alpha]_D^{20} = +44.4^\circ$ (c = 0.502, メタノール)。

【0145】参考例2

N-フェニル-4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]ベンズアミド

【化70】



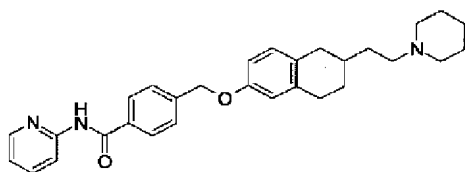
4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]安息香酸(300mg)のTHF懸濁液(3 ml)にトリエチルアミン(0.11 ml)を加え、塩化トリメチルアセチル(92 mg)のTHF溶液(0.5 ml)を氷冷下滴下し、30分間攪拌した。反応液を室温まで昇温し、1時間攪拌後、氷冷下、アニリン(85 mg)のTHF溶液(0.5 ml)を滴下し、1時間攪拌した。更に、反応液を室温で24時間攪拌後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルとTHFの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-メタノール-IPEより再結晶し、標題化合物(150 mg)を得た。

融点：183-185℃。

【0146】参考例3

4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]-N-(2-ピリジニル)ベンズアミド

【化71】



4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシ

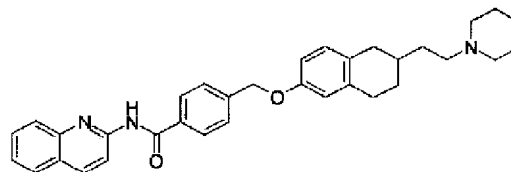
メチル]安息香酸(300mg)のTHF懸濁液(6 ml)にトリエチルアミン(0.11 ml)を加えた。得られる懸濁液に、塩化トリメチルアセチル(0.095 ml)を氷冷下滴下し、30分間攪拌した。反応液を室温まで昇温し、1時間攪拌後、2-アミノピリジン(110 mg)のTHF溶液(1.0 ml)を氷冷下滴下し、1時間攪拌した。さらに、反応液を室温で6時間、60℃で12時間攪拌し、6時間加熱還流した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；THF)で精製し、再結晶(酢酸エチル-IPE)を経て、標題化合物(30 mg)を得た。

融点：139-143℃。

【0147】参考例4

4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]-N-(2-キノリニル)ベンズアミド

【化72】



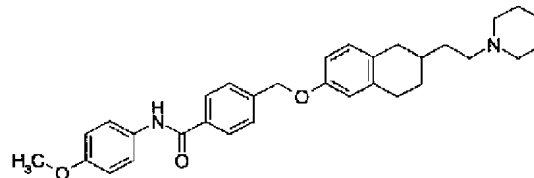
4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]安息香酸(300mg)のTHF懸濁液(6 ml)にトリエチルアミン(0.22 ml)を加え、塩化トリメチルアセチル(0.095 ml)を氷冷下滴下し、30分間攪拌した。反応液を室温まで昇温し、1時間攪拌後、2-アミノキノリン(170 mg)のTHF溶液(1.0 ml)を氷冷下滴下し、室温で12時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；THF)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)を経て、標題化合物(45 mg)を得た。

融点：135-138℃。

【0148】参考例5

N-(4-メトキシフェニル)-4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]ベンズアミド

【化73】



4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]安息香酸(170mg)、4-メトキシアニリン(53 mg)、HOBt(70 mg)およびDMAP(60 mg)のDMF溶液(2ml)に、WSCD(0.11 ml)を室温に加え、12時間攪拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液および水を加え、THFと酢酸エ

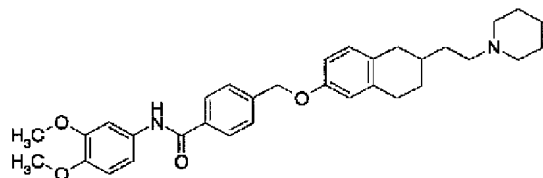
チルの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; THF)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(140 mg)を得た。

融点: 193-196°C

【0149】参考例6

N-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]ベンズアミド

【化74】

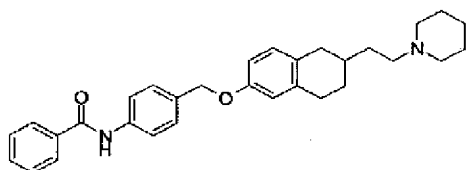


4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]安息香酸(300mg)、3,4-ジメトキシアニリン(120 mg)、HOBt(120 mg)およびDMAP(100 mg)のDMF溶液(3 ml)の、WSCD(フリー体、0.2 ml)を室温に加え、12時間撹拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、生じた結晶をろ取し、結晶を水で洗浄後乾燥した。結晶をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; THF)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(330 mg)を得た。融点: 178-180°C。

【0150】参考例7

6-[4-(ベンゾイルアミノ)ベンジルオキシ]-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン

【化75】

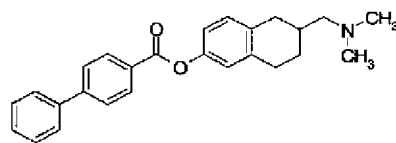


6-ヒドロキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン(500 mg)のDMF溶液(5 ml)に、水素化ナトリウム(60%油状, 85 mg)を室温に加え、1時間撹拌した。反応液にN-[4-(ブロモメチル)フェニル]ベンズアミド(670 mg)を室温に加え、1時間撹拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; THF)で精製後、再結晶(酢酸エチル)を経て、標題化合物(200 mg)を得た。融点: 176-179°C。

【0151】参考例8

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-テトラリニル 4-ビフェニルカルボキシレート

【化76】



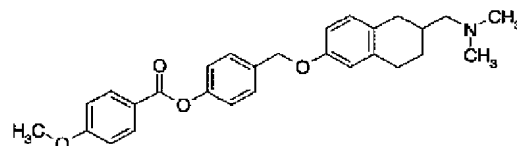
2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に、4-ビフェニルカルボン酸(580 mg)およびWSC(560 mg)を加え、室温で36時間撹拌した。反応液に飽和重曹水および水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン〜ヘキサン: 酢酸エチル=10:1)で精製後、再結晶(ヘキサン)を経て、標題化合物(300 mg)を得た。

融点: 85-86°C。

【0152】参考例9

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-[4-[(4-メトキシフェニル)カルボニルオキシ]ベンジルオキシ]テトラリン

【化77】

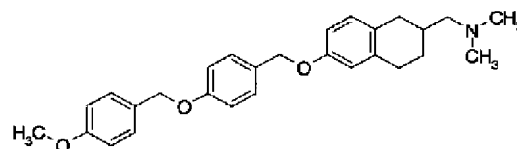


2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(150 mg)、4-(ヒドロキシメチル)フェニル 4-メトキシベンゾエート(570 mg)、トリフェニルホスフィン(574 mg)のTHF溶液(3 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液, 950 mg)を室温で滴下し、3時間撹拌した。反応液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン〜ヘキサン: 酢酸エチル=6:1)で精製し、再結晶(酢酸エチル〜ヘキサン)を経て、標題化合物(175 mg)を得た。融点: 119-121°C。

【0153】参考例10

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-[4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ベンジルオキシ]テトラリン

【化78】



2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(300 mg)、4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ベンジルアルコール(1.07 g)、トリフェニルホスフィン(1.15 g)のTHF溶液(6 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液, 1.91 g)を室温で滴下し12時間撹拌した。反応液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン〜ヘキサン: 酢酸エチル=10:1)で精製し、再結晶(酢酸エチル〜ヘキサン)を経

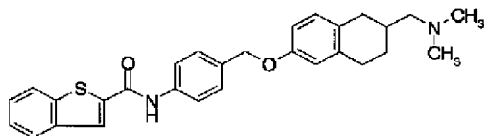
て、標題化合物(260 mg)を得た。

融点: 106-111°C.

【0154】参考例11

6-[4-[(1-ベンゾチオフェン-2-イル)カルボニルアミノ]ベンジルオキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化79】

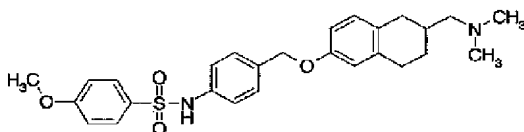


1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸(230 mg)のTHF溶液(4 ml)にDMFを1滴加え、オキサリクロリド(0.23 ml)を氷冷下加え、室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮後THF(1 ml)に溶解し、6-[4-アミノベンジルオキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に氷冷下滴下し、15分間攪拌した。更に、反応液を室温で15分間攪拌後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル)で精製し、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(250 mg)を得た。融点: 165-169°C.

【0155】参考例12

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-[4-[(4-メトキシフェニル)スルホニルアミノ]ベンジルオキシ]テトラリン

【化80】

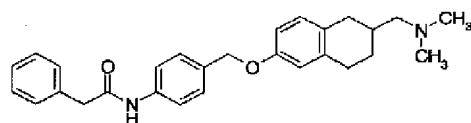


6-[4-アミノベンジル]オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化4-メトキシベンゼンスルホン(270 mg)のTHF溶液(1 ml)を氷冷下滴下し、15分間攪拌した。更に、反応液を室温で、15分間攪拌後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル)で精製し、再結晶(酢酸エチル-IPE)を経て、標題化合物(260 mg)を得た。融点: 137-140°C.

【0156】参考例13

6-[4-(ベンジルカルボニルアミノ)ベンジルオキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化81】



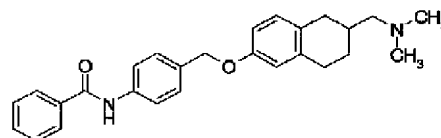
6-[4-アミノベンジル]オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化フェニルアセチル(200 mg)のTHF溶液(1 ml)を氷冷下滴下し、15分間攪拌した。更に、反応液を室温で、15分間攪拌後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン~ヘキサン; 酢酸エチル=2:1)で精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(175 mg)を得た。

融点: 130-135°C.

【0157】参考例14

6-[4-(ベンズイルアミノ)ベンジルオキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化82】



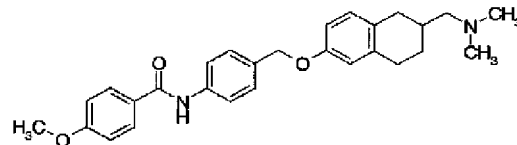
6-[4-アミノベンジル]オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化ベンズイル(0.14 ml)を氷冷下滴下し、室温で30分間攪拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(240 mg)を得た。

融点: 128-133°C.

【0158】参考例15

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-[4-[(4-メトキシベンズイル)アミノ]ベンジルオキシ]テトラリン

【化83】



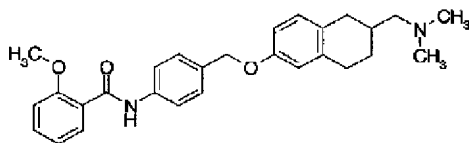
6-[4-アミノベンジル]オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(300 mg)のピリジン溶液(6 ml)に塩化p-アニソイル(0.20 ml)を氷冷下滴下し、室温で30分間攪拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル)で精製後、再結晶(THF-IPE)を経て、標題化合物(300 mg)を得た。

融点: 155-159°C.

【0159】参考例16

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-[4-[(2-メトキシベンゾイル)アミノ]ベンジルオキシ]テトラリン

【化84】



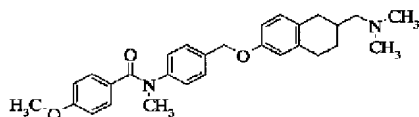
6-[(4-アミノベンジル)オキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン(200 mg)のピリジン溶液(4 ml)に、*o*-アニソイルクロリド(0.15 ml)を氷冷下滴下し、室温で30分間攪拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; THF)で精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(200 mg)を得た。

融点: 106-108°C.

【0160】参考例17

6-[4-[N-(4-メトキシベンゾイル)-N-メチルアミノ]ベンジルオキシ]-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化85】



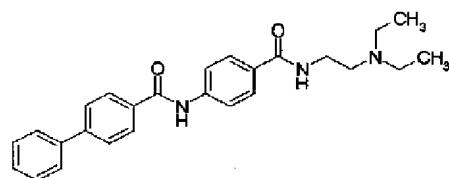
2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(150 mg)、N-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド(600 mg)、トリフェニルホスフィン(570 mg)のTHF溶液(3 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液, 960 mg)を室温下滴下し、12時間攪拌した。反応液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン~酢酸エチル~酢酸エチル: メタノール=1:2)で精製した後、アルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン~ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)で精製し、標題化合物(185 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.50(1H, m), 1.80-2.46(5H, m), 2.25(6H, s), 2.68-2.86(3H, m), 3.47(3H, s), 3.74(3H, s), 4.95(2H, s), 6.52-6.76(4H, m), 6.84-7.14(3H, m), 7.22-7.38(4H, m).

【0161】参考例18

N-[4-[(2-(ジエチルアミノ)エチル)アミノ]カルボニル]フェニル 4-ビフェニルカルボキサミド

【化86】



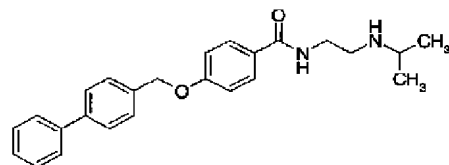
4-ビフェニルカルボン酸(0.879g)のTHF(15ml)溶液に氷冷下、オキサリルクロリド(0.46ml)およびDMF(1滴)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌後濃縮した。残さをTHF(10ml)に溶解し、プロカインアミド塩酸塩(1.078g)とトリエチルアミン(1.4ml)のTHF(20ml)懸濁液に0°Cで滴下した。0°Cで30分間攪拌後、反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをメタノールから再結晶し、標題化合物(1.147g)を得た。

融点: 237-240°C(分解).

【0162】参考例19

4-(4-ビフェニル)メトキシ-N-[2-(イソプロピルアミノ)エチル]ベンズアミド

【化87】



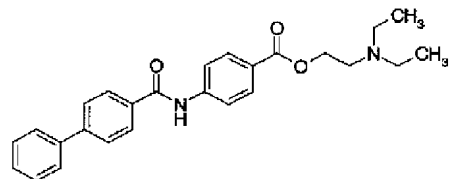
4-(4-ビフェニルメトキシ)安息香酸(1.007g)のTHF(30 ml)およびアセトニトリル(30 ml)の混合溶液にWSC(0.708 g)、HOBt(0.521g)、N-イソプロピルエチレンジアミン(0.353g)およびトリエチルアミン(1 ml)を加えた。室温で18時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをエタノールから再結晶して、標題化合物(0.806 g)を得た。

融点: 150-154°C.

【0163】参考例20

2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル 4-[(4-ビフェニル)カルボニルアミノ]ベンゾエート

【化88】



4-ビフェニルカルボン酸(1.091g)のTHF(15ml)溶液に氷冷下、オキサリルクロリド(0.39ml)およびDMF(1滴)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌後濃縮した。残さをTHF(10ml)に溶解し、プロカイン塩酸

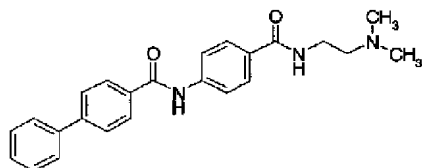
塩(1.091g)とトリエチルアミン(0.67ml)のTHF(30ml)懸濁液に0℃で滴下した。0℃で30分間攪拌後、反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さを酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、標題化合物(0.728g)を得た。

融点: 146–149℃.

【0164】参考例21

N-[4-({2-(ジメチルアミノ)エチル}アミノ)カルボニル]フェニル 4-ビフェニルカルボキサミド

【化89】



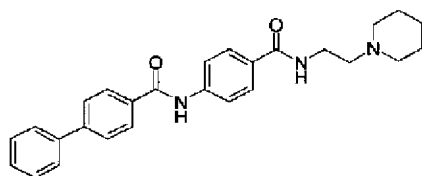
4-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)安息香酸(0.323g)のTHF(15 ml)およびアセトニトリル(15 ml)の混合溶液にWSC(0.248 g)、HOBt(0.156g)、N,N-ジメチルエチレンジアミン(0.097g)およびトリエチルアミン(0.21 ml)を加えた。室温で18時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをメタノール/ジエチルエーテルから再結晶して、標題化合物(0.100 g)を得た。融点: 261–264℃(分解)

【0165】以下の参考例22ないし25に記載の化合物は、参考例21と同様にして製造した。

参考例22

N-[4-({2-(ピペリジノエチル)アミノ}カルボニル)フェニル] 4-ビフェニルカルボキサミド

【化90】

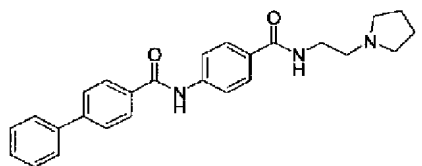


融点: 247–252℃(分解)

参考例23

N-[4-({2-(1-ピロリジニル)エチル}アミノ)カルボニル]フェニル 4-ビフェニルカルボキサミド

【化91】

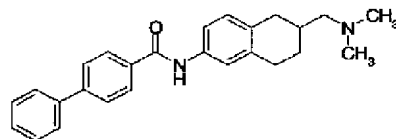


融点: 241–245℃(分解)

【0166】参考例24

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-ビフェニルカルボキサミド

【化92】

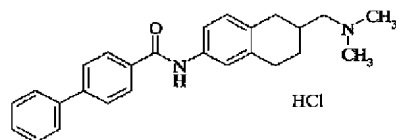


融点: 164–166℃.

参考例25

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-ビフェニルカルボキサミド 塩酸塩

【化93】



融点: >250℃

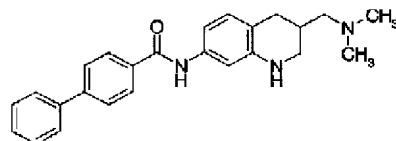
$^1\text{H-NMR}$; δ : 1.24–1.54 (1H, m), 1.84–2.10 (2H, m), 2.20–2.50 (3H, m), 2.26 (6H, s), 2.79–3.01 (3H, m), 7.10 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28–7.54 (5H, m), 7.60–7.82 (5H, m), 7.94 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

IR(KBr) 3028, 2910, 2640, 1658, 1538, 1417, 746, 701 cm^{-1}

【0167】参考例26

N-[3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル]-4-ビフェニルカルボキサミド

【化94】



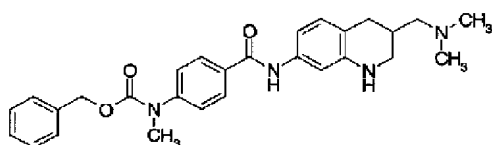
4-ビフェニルカルボン酸(145 mg)のTHF溶液(3 ml)にDMFを1滴加え、氷冷下オキサリクロリド(0.1 ml)を滴下し、室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮後THF(1 ml)に溶解し、7-アミノ-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(150 mg)のピリジン溶液(1.5 ml)に氷冷下滴下し、30分間攪拌した。反応液を室温に昇温した後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、THFと酢酸エチルの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(180 mg)を得た。

融点: 206–211℃.

【0168】参考例27

4-[N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-N-メチルアミノ]-N-[3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル]ベンズアミド

【化95】



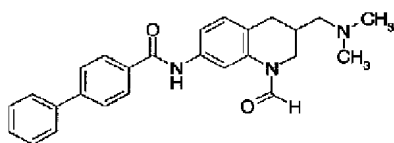
4-[(N-(ベンジルオキシ)カルボニル)-N-メチルアミノ]安息香酸(210 mg)のTHF溶液(2 ml)にDMFを1滴加え、氷冷下オキサリクロリド(0.1 ml)を滴下し、室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮後THF(1 ml)に溶解し、7-アミノ-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(150 mg)のピリジン溶液(1.5 ml)に氷冷下滴下し、30分間攪拌した。反応液を室温に昇温した後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、THFと酢酸エチルの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(220 mg)を得た。

融点: 167-172°C.

【0169】参考例28

N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニルカルボキサミド

【化96】



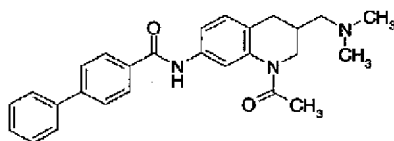
ギ酸(1 ml)に無水酢酸(0.1 ml)を加え、55°Cで2時間攪拌した。反応液に、N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニルカルボキサミド(80 mg)を氷冷下加え、室温で72時間攪拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(80 mg)を得た。

融点: 134-138°C.

【0170】参考例29

N-{1-アセチル-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニルカルボキサミド

【化97】



N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニルカルボキサミド(80 mg)のピリジン溶液(1 ml)に、塩化アセチル(0.02 ml)

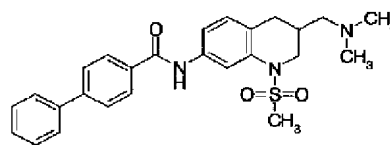
を氷冷下加え、15分間攪拌後、室温で15分間攪拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(64 mg)を得た。

融点: 167-173°C.

【0171】参考例30

N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1-メチルスルホニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニルカルボキサミド

【化98】



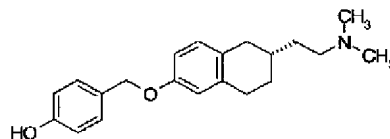
N-{3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-キノリニル}-4-ビフェニルカルボキサミド(80 mg)のピリジン溶液(1 ml)に、塩化メタンスルホニル(0.02 ml)を氷冷下加え、室温で1時間攪拌した。更に、反応液に塩化メタンスルホニル(0.02 ml)を氷冷下加え、室温で12時間攪拌した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをTHF-IPEより再結晶し、標題化合物(64 mg)を得た。

融点: 184-188°C.

【0172】参考例31

2-(R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-(4-ヒドロキシフェニル)メトキシテトラリン

【化99】



水素化リチウムアルミニウム(60 mg)のTHF懸濁液(4 ml)に、氷冷下、2-(R)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-6-[4-(4-メトキシフェニルカルボニルオキシ)フェニルメトキシ]テトラリン(330 mg)のTHF溶液(2 ml)を滴下した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、沈殿物をセライトろ過して除いた。ろ液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル〜メタノール)で精製し、再結晶(酢酸エチル〜ヘキサン)を経て、標題化合物(70 mg)を得た。

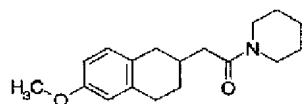
融点: 132-135°C.

$[\alpha]_D^{20} = +56.9^\circ$ (c = 0.505, メタノール).

【0173】参考例32

2-(6-メトキシ-2-テトラリニル)-1-ピペリジノ-1-エタノン

【化100】

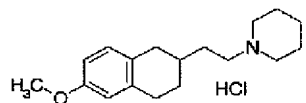


2-(6-メトキシ-2-テトラリニル)酢酸(8.8 g)をTHF(150 ml)とアセトニトリル(50 ml)の混合液に溶解し、ピペリジン(5.2 g)、WSC(12 g)、HOBt(6.0 g)およびトリエチルアミン(17 ml)を加え、室温で12時間撹拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を1N塩酸、水、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル)で精製し、標題化合物(10.3 g)を得た。ヘキサンより再結晶した結晶は以下の融点を示した。

融点： 59-61℃。

【0174】参考例33

6-メトキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン 塩酸塩
【化101】

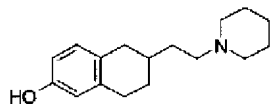


水素化リチウムアルミニウム(1.94 g)のTHF懸濁液(100 ml)に、2-(6-メトキシ-2-テトラリニル)-1-ピペリジノ-1-エタノン(9.80 g)のTHF溶液(50 ml)を氷冷下滴下した。反応液を30分間かけて60℃まで昇温し、30分間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、沈殿物をセライトろ過して除いた。ろ液を濃縮し、残さを塩酸塩とし、エタノール-IPEより再結晶し、標題化合物(9.80 g)を得た。

融点： 189-191℃。

【0175】参考例34

6-ヒドロキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン
【化102】

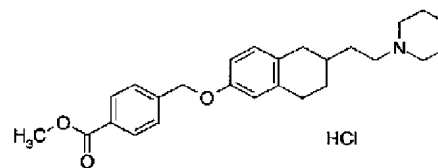


48%臭化水素酸(50 ml)に6-メトキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン 塩酸塩(9.3 g)を加え、4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、残さに飽和重曹水を加えて、水層をアルカリ性とし、水層をTHFと酢酸エチルの混合液で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。生じた結晶をIPEで洗浄し、標題化合物(5.8 g)を得た。

融点： 154-157℃。

【0176】参考例35

4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]安息香酸メチル 塩酸塩
【化103】

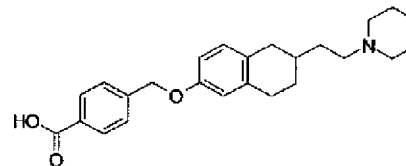


6-ヒドロキシ-2-(2-ピペリジノエチル)テトラリン(1.50 g)、4-(ヒドロキシメチル)安息香酸メチル(1.44 g)、トリフェニルホスフィン(2.60 g)のTHF溶液(15ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液、5.10 g)を室温で滴下し、12時間撹拌後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン〜ヘキサン：酢酸エチル=15：1)で精製後、塩酸塩とし、再結晶(メタノール-IPE)を経て、標題化合物(1.36 g)を得た。

融点： 190-193℃。

【0177】参考例36

4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]安息香酸
【化104】

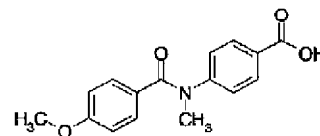


4-[[2-(2-ピペリジノエチル)-6-テトラリニル]オキシメチル]安息香酸メチル 塩酸塩(1.06 g)のメタノール溶液(20 ml)に、3N水酸化ナトリウム水溶液(1.8 ml)を加え、6時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水を加え、さらに1N塩酸を加え、液性を約pH=7とした。生じた結晶をろ取し、標題化合物(0.93 g)を得た。エタノールより再結晶した結晶は以下の融点を示した。

融点： 105-108℃。

【0178】参考例37

4-[N-(4-メトキシベンゾイル)-N-メチルアミノ]安息香酸
【化105】



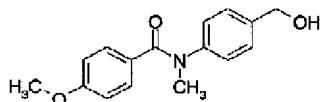
4-(メチルアミノ)安息香酸(5.0 g)のTHF溶液(50 ml)に炭酸ナトリウム(23 g)の水溶液(50 ml)を加え、p-アニソイルクロリド(5.6 g)を氷冷下滴下し、15分間撹拌後、室温で30分間撹拌した。反応液に氷冷下濃塩酸を加えて水層を酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン

へヘキサン：酢酸エチル=1：2)で精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(4.8 g)を得た。
融点：157-160℃。

【0179】参考例38

N-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド

【化106】



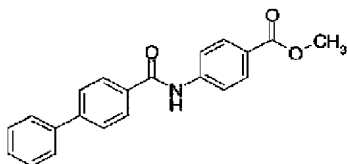
4-[N-(4-メトキシベンゾイル)-N-メチルアミノ]安息香酸(1.14 g)のTHF溶液(10 ml)にボランのTHF溶液(1M, 16 ml)を氷冷下滴下し、15分間攪拌後、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン-ヘキサン：酢酸エチル=1：2)で精製後、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(770 mg)を得た。

融点：85-90℃。

【0180】参考例39

4-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)安息香酸メチル

【化107】



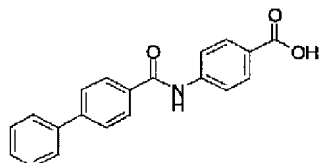
4-ビフェニルカルボン酸(2.184g)のTHF(30ml)溶液に氷冷下、オキサリクロリド(1.2ml)およびDMF(0.04ml)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌後濃縮した。残さをTHF(15ml)に溶かし、4-アミノ安息香酸メチル(1.512g)とトリエチルアミン(2.1ml)のTHF(30ml)溶液に0℃で滴下した。0℃で30分間攪拌後、反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物(2.179g)を得た。

融点：247-251℃。

【0181】参考例40

4-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)安息香酸

【化108】



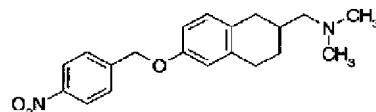
4-(4-ビフェニルカルボニルアミノ)安息香酸メチル(1.998g)のTHF(60ml)およびメタノール(20ml)の混合溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(8ml)を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に1N塩酸(10ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物(1.760g)を得た。
融点：>320℃。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.37-7.57 (3H, m), 7.77 (2H, d), 7.85 (2H, d), 7.95 (4H, s), 8.08 (2H, d), 10.56 (1H, s)

【0182】参考例41

2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-(4-ニトロベンジルオキシ)テトラリン

【化109】



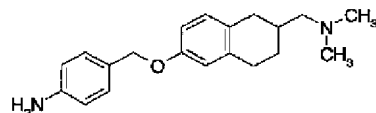
2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-ヒドロキシテトラリン(1.5 g)、4-ニトロベンジルアルコール(3.35 g)、トリフェニルホスフィン(5.74 g)のTHF溶液(15 ml)に、アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液, 9.53 g)を室温で滴下し、24時間攪拌した。反応液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン-ヘキサン：酢酸エチル=8：1)で精製し、再結晶(酢酸エチル-ヘキサン)を経て、標題化合物(1.29 g)を得た。

融点：83-89℃。

【0183】参考例42

6-(4-アミノベンジルオキシ)-2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]テトラリン

【化110】



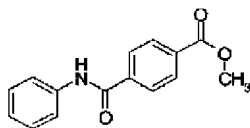
2-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-6-(4-ニトロベンジルオキシ)テトラリン(1.91 g)のTHF溶液(12 ml)に、氷冷下酢酸(6 ml)を加えた後、亜鉛粉末(3.67 g)を加え、6時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮した。残さに10%炭酸カリウム水溶液および酢酸エチルを加え、析出物をセライトろ過して除き、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン-ヘキサン：酢酸エチル=4：1)で精製し、標題化合物(1.05 g)を得た。

非晶状粉末： $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.50 (1H, m), 1.70-2.50 (5H, m), 2.24 (6H, s), 2.72-2.8

6 (3H, m), 3.68 (2H, brs), 4.88 (2H, s), 6.58-6.82 (4H, m), 6.99 (1H, s), 7.14-7.30 (2H, m).

【0184】参考例43

4-アニリノカルボニル安息香酸メチル
【化111】

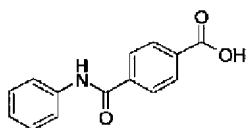


4-メトキシカルボニル安息香酸(540 mg)、アニリン(0.27 ml)、WSC(863 mg)、およびトリエチルアミン(0.84 ml)をTHF(20 ml)に加えた。反応液を室温で20時間攪拌後、水にあげ、酢酸エチル-THF(1:1)で抽出した。有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、標題化合物(659 mg)を得た。

融点: 189-190 °C.

【0185】参考例44

4-アニリノカルボニル安息香酸
【化112】

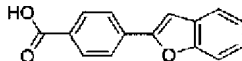


4-アニリノカルボニル安息香酸メチル(511 mg)のメタノール(16 ml)-THF(6ml)溶液に、8 mol 水酸化ナトリウム水溶液(8 ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に1 mol 塩酸を加え、pH=5にした後、酢酸エチル-THF(1:1)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮して得られた残さをヘキサンで洗浄し、標題化合物(480 mg)を得た。

融点: 305-307 °C.

【0186】参考例45

4-(2-ベンゾ[b]フラニル)安息香酸
【化113】



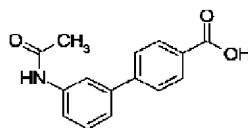
4-ブromo安息香酸エチル(2.3 g)のトルエン(40 ml)-エタノール(10 ml)溶液に、ベンゾフラニル-2-ボロン酸(2.1 g)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム(200 mg)、および2M 炭酸ナトリウム水溶液を加え、アルゴン雰囲気下、80 °Cで5時間還流させた。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した(展開溶媒: 酢酸エチル: ヘキサン=1:4)。精製物を濃縮後、

メタノール(10 ml)-THF(10 ml)に溶解した。得られる溶液に、室温で、8 mol 水酸化ナトリウム水溶液(8 ml)を加え、2時間攪拌した。反応溶液に1 mol 塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチル-THF(1:1)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた残さをヘキサンで洗浄し、標題化合物(2.272 g)を得た。

融点: 292-294 °C.

【0187】参考例46

3'-アセチルアミノ-4-ビフェニルカルボン酸
【化114】



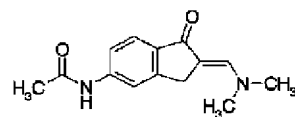
参考例45と同様にして標題化合物を製造した。

融点: 300-301 °C.

【0188】参考例47

N-[2-[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アセトアミド

【化115】



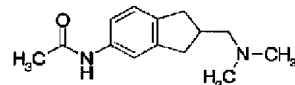
5-アセトアミド-1-インダノン (2.5g, 13.2mmol) にジメチルホルムアミドジメチルアセタールを加え、100 °Cで3.5時間攪拌した後、室温にまで冷却した。析出した粗生成物を集め酢酸エチルで洗浄して、表題化合物(2.73g)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2.08 (3H, s), 3.13 (6H, s), 3.87 (2H, s), 7.31 (1H, s), 7.52 (2H, m), 7.86 (1H, s), 10.16 (1H, s).

参考例48

N-[2-[(E)-(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アセトアミド

【化116】



参考例47で得たN-[2-[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アセトアミド (2.70g, 12.3mmol) と10% パラジウム-炭素(0.3g)を、メタノール(60ml)と酢酸(6ml)混合溶液に加え、水素雰囲気下において40 °Cで1日間攪拌した後、触媒をろ過し、ろ液を減圧下留去した。反応液に1規定塩酸(15ml)を加え、酢酸エチルで洗浄した後、炭酸カリウムを加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽

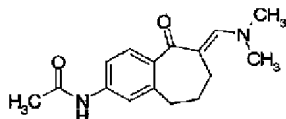
和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル)により精製して、表題化合物(48.9mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15 (3H, s), 2.25 (6H, s), 2.28 (2H, m), 2.61 (3H, m), 3.02 (2H, m), 7.11 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.39 (1H, s).

【0189】参考例49

N-[6-[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-イル]アセトアミド

【化117】



N-(5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-イル)アセトアミドを用いて、参考例47と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

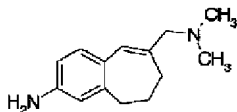
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78-1.90 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.34 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.74 (2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.11 (6H, s), 7.21 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.48-7.63 (3H, m), 7.73 (1H, s).

融点: 177-180°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

参考例50

8-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-3-アミン

【化118】



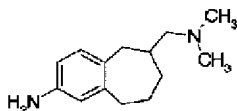
参考例49で得たN-[6-[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-イル]アセトアミドを用いて、実施例41の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-2.01 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.35 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 2.72 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 2.91 (2H, s), 3.7 (2H, br, NH_2), 6.28 (1H, s), 6.40-6.50 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$).

【0190】参考例51

6-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-アミン

【化119】



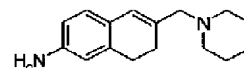
参考例50で得た8-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-3-アミンを用いて、参考例48と同様の操作を行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30-1.63 (3H, m), 1.65-2.22 (10H, m), 2.44-2.80 (4H, m), 3.5 (2H, br, NH_2), 6.35-6.48 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$).

参考例52

6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフトレンアミン

【化120】



1) 実施例41の1)で得た6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロン(11g)とピペリジン(100ml)の混合物を、24時間加熱還流した。過剰のピペリジンを減圧下に留去した後、得られた残査をテトラヒドロフラン-イソプロピルエーテルから結晶化して6-アセトアミド-2-(1-ピペリジニルメチリデン)-1-テトラロン(7g)を淡黄色粉末として得た。

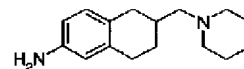
2) 上記1)で得た6-アセトアミド-2-(1-ピペリジニルメチリデン)-1-テトラロンを用いて、実施例41の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44-1.57 (6H, m), 2.25-2.34 (6H, m), 2.72 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.98 (2H, s), 3.59 (2H, s), 6.23 (1H, s), 6.45-6.47 (2H, m), 6.81 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$).

【0191】参考例53

6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフトレンアミン

【化121】



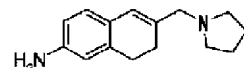
参考例52で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフトレンアミンを用いて、参考例48と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25-2.82 (19H, m), 3.36 (2H, bs), 6.44-6.49 (2H, m), 6.88 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

参考例54

6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフトレンアミン

【化122】



実施例41の1)で得た6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチル

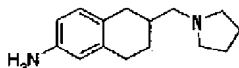
ルアミノメチリデン)-1-テトラロンを用いて、参考例52と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76-1.80 (4H, m), 2.30 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.47-2.49 (4H, m), 2.74 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.13 (2H, s), 3.59 (2H, brs), 6.26 (1H, s), 6.45-6.47 (2H, m), 6.82 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

【0192】参考例55

6-(1-ピロリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化123】



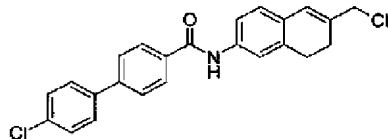
参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、参考例48と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45-1.90 (1H, m), 1.55-2.80 (16H, m), 3.48 (2H, brs), 6.44 (1H, s), 6.47 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

参考例56

4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化124】



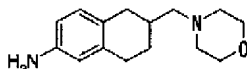
実施例41で得た4'-クロロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (750mg) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、 -78°C で 1-クロロエチル クロロホルメート (0.23 ml) を加えた後、30分かけて室温まで昇温した。溶媒を減圧下に留去して得られた残さを、テトラヒドロフラン-n-ヘキサンから結晶化して表題化合物 (600 mg) を得た。

融点: $179-181^\circ\text{C}$ (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0193】参考例57

6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化125】



実施例41の1) で得た6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロンを用いて、参考例52、参考例48と同様の操作を順次行うことにより、表

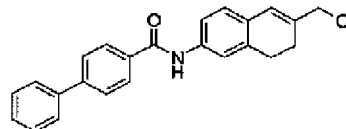
題化合物を非晶状粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.41 (1H, m), 1.80-1.82 (2H, m), 2.22-2.34 (10H, m), 3.50 (2H, s), 3.69-3.72 (1H, m), 6.40 (1H, s), 6.44 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

参考例58

N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化126】



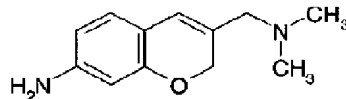
実施例47で得たN-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、参考例56と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点: $163-165^\circ\text{C}$ (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0194】参考例59

3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-アミン

【化127】



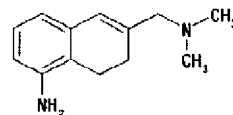
7-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロクロメン-4-オンを用いて、実施例41の1) および実施例41の2) と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20 (6H, s), 2.94 (2H, s), 3.66 (2H, brs), 4.71 (2H, s), 6.16-6.21 (2H, m), 6.76 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

【0195】参考例60

6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-1-ナフタレンアミン

【化128】



1) 文献既知の方法 (シンセテック コミュニケーションズ, 26(18), 3443 (1996)) により合成した4-(2-アミノフェニル)ブタン酸メチル 塩酸塩 (7.20 g, 0.037 mol) およびトリエチルアミン (5.06 g, 0.05 mol) を、テトラヒドロフラン (60ml) に溶解し、塩化アセチル (3.51 g, 0.045 mol) を滴下した。室温で30分間攪拌し、反応液に酢酸エチル、1規定塩酸を加え抽出した。有機層を水洗、濃縮乾固し、残留物に酢酸エチル-n-ヘキサン

(1:1)の混合液を加え、晶出物をろ取し、4-(2-アセチルアミノフェニル)ブタン酸メチル 6.40gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.77-1.86 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.41-2.45 (2H, m), 2.59-2.62 (2H, m), 3.74 (3H, s), 7.03 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.11-7.12 (1H, m), 7.22 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.33 (1H, s).

2) ポリリン酸 100gを130°Cに加熱し、攪拌下に1)で得られた4-(2-アセチルアミノフェニル)ブタン酸メチル 6.40g (0.027mol)を加えた。1時間攪拌後、反応液を氷水にあげ、酢酸エチル、水を加えて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄、濃縮し、残留物に酢酸エチル-n-ヘキサン=1:1の混合液を加え、晶出物をろ取し、5-アセチルアミノ-1-テトラロン 2.80gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10-2.19 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 2.84 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 7.06 (1H, brs), 7.34 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=7.5$ Hz).

3) 得られた5-アセチルアミノ-1-テトラロン 0.6g (3.0mmol)をジメチルホルムアミド ジエチルアセタール 20mlに溶解し、4時間加熱還流した。晶出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄して、5-アセチルアミノ-2-(ジメチルアミノ)メチリデン-1-テトラロン 0.58gを黄色粉末として得た。

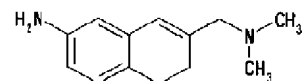
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 2.68-2.72 (2H, m), 2.86-2.90 (2H, m), 3.11 (6H, s), 7.26-7.31 (2H, m), 7.62 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.92 (1H, m). 4) トリアセトキシヒドロほう酸ナトリウム 424mg (2.0mmol)を、氷冷下、酢酸 5mlとテトラヒドロフラン 1mlの混合溶液に溶解し、3)で得られた5-アセチルアミノ-2-ジメチルアミノメチリデン-1-テトラロン 129mg (0.5mmol)を加え、15分間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物にメタノール 10mlを加え、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 38mg (1mmol)を加えた。1時間攪拌後、反応液を濃縮し、残留物に5規定塩酸、酢酸エチルを加え抽出し、水層を2時間加熱還流した。反応液に4規定水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え抽出し、有機層を水洗後、濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)にて精製し、表題化合物 80mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24 (6H, s), 2.37 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.63 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.97 (2H, s), 3.58 (2H, brs), 6.29 (1H, s), 6.53 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.57 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.97 (1H, t, $J=8.1$ Hz).

【0196】参考例61

7-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6-ジヒドロ-2-ナフトレンアミン

【化129】



1) 7-ニトロ-1-テトラロン 8.32g (0.044mol)、濃塩酸 24ml (0.29mol)をメタノール 100mlに溶解し、鉄粉 7.30g (0.13mol)を1時間かけて徐々に加えた。1時間攪拌後、反応液を濃縮し、残留物に4規定水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を乾燥後、濃縮し、残留物にテトラヒドロフラン 100ml、トリエチルアミン 5.05g (0.05mol)を加えた。氷冷下、塩化アセチル 3.92g (0.05mol)を加え、30分間攪拌後、酢酸エチル、1規定塩酸を加えて抽出した。有機層を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル)にて精製し、7-アセチルアミノ-1-テトラロン 7.52gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09-2.18 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 2.94 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 7.24 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.82 (1H, s), 7.98 (1H, brs), 8.15 (1H, d, $J=7.5$ Hz).

2) 1)で得られた7-アセチルアミノ-1-テトラロン 3.00g (0.0148mol)を用いて、参考例60の3)と同様の方法により 7-アセチルアミノ-2-(ジメチルアミノ)メチリデン-1-テトラロン 2.95gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.17 (3H, s), 2.78-2.82 (2H, m), 2.88-2.93 (2H, m), 3.14 (6H, s), 7.14 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.09-8.12 (1H, m), 8.24 (1H, s).

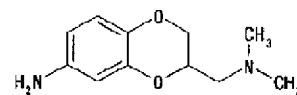
3) 2)で得られた5-アセチルアミノ-2-ジメチルアミノメチレン-1-テトラロン 628mg (2.43mmol)を用いて、参考例60の4)と同様の方法により表題化合物300mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.23 (6H, s), 2.29 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 2.71 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 2.97 (2H, s), 3.52 (2H, brs), 6.24 (1H, s), 6.41 (1H, s), 6.46 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

【0197】参考例62

N,N-ジメチル-N-[(7-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]アミン

【化130】



1) 1,2-ジヒドロキシ-4-ニトロベンゼン 5.00g (0.032mol)、炭酸カリウム9.67g (0.07mol)、エピプロモヒドリン 5.30g (0.039mol)をジメチルホルムアミド 100mlに溶解し、100°Cで1時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル)にて精製し、溶出物を酢酸エチル-n-ヘキサン(1:1)の混合溶液で洗浄し、(7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-

ベンゾジオキシン-2-イル)メタノール 3.31gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.95-1.99 (1H, m), 3.89-3.97 (2H, m), 4.19-4.29 (2H, m), 4.41-4.45 (1H, m), 6.96 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.78-7.81 (2H, m).

2) 1)で得られた(7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メタノール 1.00g (4.74mmol)とトリエチルアミン 719mg (7.10mmol)をジメチルホルムアミド 30mlに溶解し、メタンスルホニルクロリド 651mg (5.68mmol)を加えて、室温で30分間攪拌した。ジメチルアミン水溶液を加え60°Cで5時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル:n-ヘキサン=3:7)にて精製し、N,N-ジメチル-N-[(7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]アミン 802mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (6H, s), 2.50-2.68 (2H, m), 4.02-4.09 (2H, m), 4.30-4.36 (1H, m), 4.39-4.44 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.76-7.84 (2H, m).

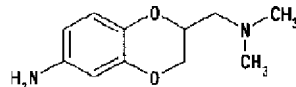
3) 2)で得られたN,N-ジメチル-N-[(7-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]アミン 802mg (3.37mmol)と濃塩酸 3mlをメタノール 10mlに溶解し、鉄粉 0.80g (14mmol)を1時間かけて静かに加えた。1時間攪拌後、反応液を濃縮し、残留物に4規定水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を乾燥後、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル:n-ヘキサン=3:7)にて精製し、表題化合物 514mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32 (6H, s), 2.43-2.64 (2H, m), 3.40 (2H, s), 3.86-3.93 (1H, m), 4.19-4.27 (2H, m), 6.18-6.22 (1H, m), 6.29 (1H, s), 6.67 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

【0198】参考例63

N,N-ジメチル-N-[(6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]アミン

【化131】



1) 1,2-ジヒドロキシ-4-ニトロベンゼン 4.65g (0.030mol)、炭酸カリウム8.71g (0.063mol)、メトキシメチルクロリド 2.42g (0.030mol)をジメチルホルムアミド 50mlに溶解し、40°Cで30分間攪拌した。エビプロモヒドリン 7.20g (0.045mol)を加え60°Cで80分間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)にて精製し、2

-[(2-(メトキシメトキシ)-5-ニトロフェノキシ)メチル]オキシラン 2.61gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.79-2.81 (1H, m), 2.93-2.96 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.53 (3H, s), 4.01-4.07 (1H, m), 4.40-4.45 (1H, m), 5.32 (2H, s), 7.22 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.82-7.91 (2H, m).

2) 1)で得られた2-[(2-(メトキシメトキシ)-5-ニトロフェノキシ)メチル]オキシラン 4.00g (0.016mol)をメタノール 50mlに溶解し、10%塩酸メタノール溶液 10mlを加えて、室温で30分間攪拌した。溶媒を濃縮し、残留物にメタノール 30ml、炭酸カリウム 6.50g (0.047mol)を加え、60°Cで1時間攪拌した。溶媒を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル)にて精製し、(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メタノール 2.12gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90-1.94 (1H, m), 3.89-3.97 (2H, m), 4.19-4.28 (2H, m), 4.41-4.45 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.78-7.82 (2H, m).

3) 2)で得られた(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メタノール 1.00g (4.74mmol)を用いて、参考例62の2)と同様の方法で、N,N-ジメチル-N-[(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]アミン 910mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.35 (6H, s), 2.52-2.70 (2H, m), 3.98-4.05 (2H, m), 4.35-4.39 (3H, m), 6.95-6.98 (1H, m), 7.77-7.80 (2H, m).

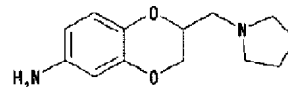
4) 3)で得られたN,N-ジメチル-N-[(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]アミン 910mg (3.82mmol)を用いて、参考例62の3)と同様の方法で、表題化合物 750mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.32 (6H, s), 2.43-2.64 (2H, m), 3.40 (2H, s), 3.86-3.92 (1H, m), 4.13-4.27 (2H, m), 6.19-6.28 (2H, m), 6.67-6.70 (1H, m).

【0199】参考例64

1-[(6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]ピロリジン

【化132】



1) (6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メタノール1.12g (5.30mmol)とピロリジン 10mlを用いて、参考例62の2)と同様の方法で1-[(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]ピロリジン1.30gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79-1.83 (4H, m), 2.60-2.62 (4H, m), 2.78 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.00-4.07 (1H, m), 4.38-4.42 (2H, m), 6.95-6.98 (1H, m), 7.76-7.80

(2H, m).

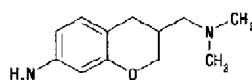
2) 1) で得た1-[(6-ニトロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メチル]ピロリジン 1.30g (4.92mmol)を用いて、参考例62の3)と同様の方法で表題化合物 1.03gを無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.74-1.83 (4H, m), 2.54-2.63 (4H, m), 2.69-2.72 (2H, m), 3.40 (2H, s), 3.91-3.97 (1H, m), 4.18-4.30 (2H, m), 6.18-6.25 (2H, m), 6.70 (1H, d, J=8.4 Hz).

【0200】参考例65

N-[(7-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-3-イル)メチル]-N,Nジメチルアミン

【化133】



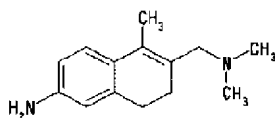
参考例59で得た3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-アミン150mg (0.73mmol)、1規定塩酸 0.5ml、10%パラジウム炭素 40mgをメタノール 5mlに溶解し、常温常圧で接触水素添加した。触媒をろ去後、ろ液を濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル:n-ヘキサン=3:7)にて精製し、表題化合物 15mgを無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.20-2.24 (3H, m), 2.24(6H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.75-2.80 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.75-3.80 (2H, m), 4.20-4.25 (1H, m), 6.20 (1H, m), 6.21-6.25 (1H, m), 6.82 (1H, d, J=7.8 Hz).

参考例66

6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-メチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフトレンアミン

【化134】



1) 6-アセチルアミノ-1-テトラロン 5.5g (0.027mol)とジメチルメチレンアンモニウムクロリド 6.3g (0.068mol)をアセトニトリル 100mlとテトラヒドロフラン 100mlの混合溶液に溶解し、48時間攪拌した。晶出物をろ取し、テトラヒドロフランで洗浄後、酢酸エチルに溶解し、0.5規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を濃縮し、6-アセチルアミノ-2-(ジメチルアミノ)メチル-1-テトラロン 4.48gを無色油状物として得た。

2) 得られた6-アセチルアミノ-2-(ジメチルアミノ)メチル-1-テトラロン260mg (1.00mmol)をテトラヒドロフラン 10mlに溶解し、氷冷下、1Mメチルマグネシウムブロミド テトラヒドロフラン溶液 3ml (3.00mmol)を加えて、室温下、16時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮後、残

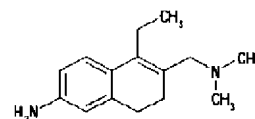
留物に5規定塩酸、酢酸エチルを加えて分液し、水層に濃塩酸を加えて4時間還流した。反応液を濃縮し、1規定水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル:n-ヘキサン=3:7)にて精製し、表題化合物 83mgを無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.04 (3H, s), 2.24 (6H, s), 2.28 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.66 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.04 (2H, s), 3.62 (2H, s), 6.49 (1H, s), 6.51-6.55 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=8.1 Hz).

【0201】参考例67

6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-エチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフトレンアミン

【化135】



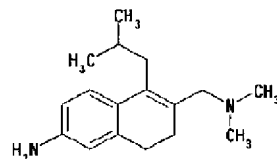
参考例66の1)で得た6-アセチルアミノ-2-(ジメチルアミノ)メチル-1-テトラロンとエチルマグネシウムブロミドを用いて、参考例66の2)と同様にして表題化合物を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.06 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.24 (6H, s), 2.27 (2H, m), 2.52-2.66 (4H, m), 3.04 (2H, s), 3.61 (2H, s), 6.51 (1H, s), 6.51-6.55 (1H, m), 7.11 (1H, d, J=8.1 Hz).

参考例68

6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-イソブチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフトレンアミン

【化136】



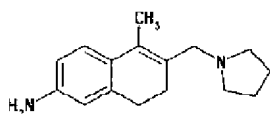
参考例66の1)で得た6-アセチルアミノ-2-(ジメチルアミノ)メチル-1-テトラロンとイソブチルマグネシウムブロミドを使用し、参考例66の2)と同様にして表題化合物を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (6H, d, J=6.7 Hz), 1.73-1.79 (1H, m), 2.21 (6H, s), 2.28 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.44 (2H, d, J=7.3 Hz), 2.63 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.09 (2H, s), 3.60 (2H, s), 6.49 (1H, s), 6.51-6.53 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=7.8 Hz).

【0202】参考例69

5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフトレンアミン

【化137】



1) 実施例41の1)で得られた6-アセチルアミノ-2-(ジメチルアミノ)メチリデン-1-テトラロン 4.90g (0.017mol)をピロリジン 25mlに懸濁し、2時間加熱還流した。晶出物をろ取し、酢酸エチル-n-ヘキサン(1:1)の混合溶液で洗浄し、6-アセチルアミノ-2-ピロリジニルメチリデン-1-テトラロン 5.03gを黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75-2.00 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.70-3.00 (4H, m), 3.50-3.70 (4H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.70-7.90 (2H, m), 7.97 (1H, d, $J=8.4$ Hz)。

2) 酢酸 50mlとテトラヒドロフラン 12.5mlの混合溶液に、氷冷下、トリアセトキシヒドロほう酸ナトリウム 3.18g (0.015mol)を溶解し、1)で得た6-アセチルアミノ-2-ピロリジニルメチリデン-1-テトラロン 2.84g (0.01mol)を加えた。1時間攪拌後、反応液を濃縮し、残留物に、1規定水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて攪拌した。晶出物をろ取し、酢酸エチル-n-ヘキサン(1:1)の混合溶液で洗浄して、6-アセチルアミノ-2-ピロリジニルメチル-1-テトラロン 2.65gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78 (4H, m), 1.90-2.02 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.35-2.98 (10H, m), 7.20-7.23 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.66 (1H, m), 7.97 (1H, d, $J=8.4$ Hz)。

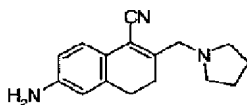
3) 2)で得られた6-アセチルアミノ-2-ピロリジニルメチル-1-テトラロンを用いて、参考例66の2)と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73-1.79 (4H, m), 2.04 (3H, s), 2.31 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.49-2.54 (4H, m), 2.65 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.24 (2H, s), 3.60 (2H, brs), 6.48-6.54 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J=8.1$ Hz)。

【0203】参考例70

6-アミノ-2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-1-ナフタレンカルボニトリル

【化138】



参考例69の2)で得た6-アセチルアミノ-2-ピロリジニルメチル-1-テトラロン (1.00g, 3.49mmol)のジクロロエタン溶液 (9ml)にトリメチルシリルニトリル (1.02ml, 7.68mmol)とよう化亜鉛 (22mg, 0.0698mmol)を加え、室温で2日間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留

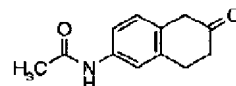
去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル)により精製し、トリメチルシリルシアノヒドリン体 (1.21g)を油状物として得た。この油状物 (978mg, 2.73mmol)に2.5規定塩酸を加え、100℃で1.5時間攪拌した。得られた水溶液を酢酸エチルで洗浄した後、水層に炭酸カリウムを加えて塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=5:1)により精製して、表題化合物 (358mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 (4H, m), 2.56 (6H, m), 3.73 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.77 (2H, br), 6.46 (1H, s), 6.55 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=8.1$ Hz)。

【0204】参考例71

6-アセトアミド-2-テトラロン

【化139】



1) 6-アセトアミド-1-テトラロン (5.00g, 24.6mmol)のメタノール溶液 (60ml)に氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (931mg, 24.6mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られたアルコール体 (5.05g, 24.6mmol)にp-トルエンスルホン酸 (468mg, 2.46mmol)とトルエン (120ml)を加え、100℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残査に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)により精製し、ヘキサンで粉末とすることによりN-(7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル)アセトアミド (3.17g)を得た。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.16 (3H, s), 2.29 (2H, m), 2.28 (2H, m), 5.97 (1H, m), 6.42 (2H, d, $J=9.6$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.14 (1H, br), 7.20 (1H, m), 7.32 (1H, s)。

2) 1)で得られたN-(7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル)アセトアミド (3.00g, 16.0mmol)のクロロホルム溶液 (80ml)に氷冷下でm-クロロ過安息香酸 (5.13g, 20.8mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をアルミナBのカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)により精製した。得られた油状物 (3.20g, 8.89mmol)のメタノール溶液 (100ml)に氷冷下で1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10.7ml)を加え、室温で30分

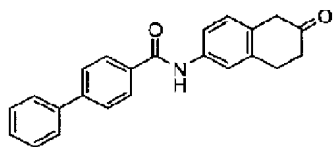
間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をアルミナBのカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル：メタノール＝10：1）により精製した。得られたジオール（596mg, 2.62mmol）にp-トルエンスルホン酸（50mg, 0.262mmol）とトルエン（26ml）を加え、120℃で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル＝1：3）により精製し、ジイソプロピルエーテルで粉末とすることにより表題化合物（231mg）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 2.54 (2H, m), 3.04 (2H, m), 3.76 (2H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J=8.1, 2.0$ Hz), 7.31 (1H, br), 7.61 (1H, d, $J=2.0$ Hz)。

【0205】参考例72

N-(6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化140】



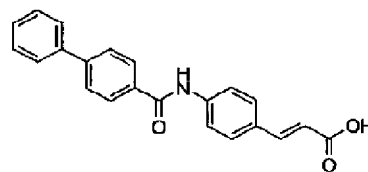
参考例71で得られた6-アセトアミド-2-テトラロン（20mg, 0.098mmol）に濃塩酸（1.5ml）を加え、100℃で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物とトリエチルアミン（0.014ml, 0.098mmol）のジメチルホルムアミド溶液（0.5ml）に氷冷下で、塩化[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル（21.3mg, 0.098mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え1規定塩酸、炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）により精製して、表題化合物（10mg）を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.56 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.08 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.57 (2H, s), 7.11 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.43 (4H, m), 7.64 (2H, m), 7.72 (3H, m), 7.96 (3H, m)。

参考例73

(E)-3-[4-[(1,1'-ビフェニル)-4-イルカルボニル]アミノ]フェニル]-2-プロペン酸

【化141】



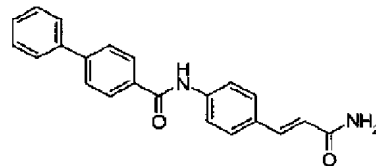
4-アミノ桂皮酸（1.51g, 9.23mmol）と炭酸水素ナトリウム（2.33g, 27.7mmol）の水-ジエチルエーテル混合溶液に、塩化4-フェニルベンゾイル（2.00g, 9.23mmol）を氷冷下で加えた後、5時間攪拌した。反応液を分離後、水層に5N塩酸を加え析出した粗生成物を水と酢酸エチルで洗浄することにより表題化合物（1.34g）を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.84 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 7.43-7.93 (12H, m), 8.09 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 10.51 (1H, s)。

【0206】参考例74

N-[4-[(E)-3-アミノ-3-オキソ-1-プロペニル]フェニル]
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化142】



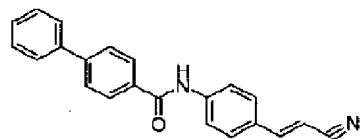
参考例73で得られた(E)-3-[4-[(1,1'-ビフェニル)-4-イルカルボニル]アミノ]フェニル]-2-プロペン酸（1.00g, 2.91mmol）とトリエチルアミン（0.527ml, 3.79mmol）のジメチルホルムアミド懸濁液に、塩化炭酸イソブチル（0.453ml, 3.49mmol）を氷冷下で加えた後、30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した粗生成物を水とアセトニトリルで洗浄することにより表題化合物（936mg）を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.56 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.05 (1H, br), 7.52 (7H, m), 7.86 (6H, m), 8.08 (2H, d, $J=7.6$ Hz)。

参考例75

N-[4-[(E)-2-シアノエテニル]フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化143】



参考例74で得られた(E)-3-[4-[(1,1'-ビフェニル)-4-イルカルボニル]アミノ]フェニル]-2-プロペン酸（900mg, 2.63mmol）のジメチルホルムアミド懸濁液に、塩化

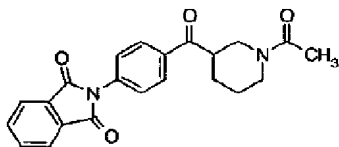
シアヌル (727mg, 3.94mmol) を室温で加えた後、1時間撹拌した。溶媒を減圧下留去した後、クロロホルムに溶解、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム: 酢酸エチル = 20 : 1) により精製して、ジエチルジエチルエーテルから表題化合物 (561mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.37 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 7.43-7.51 (4H, m), 7.65-7.93 (8H, m), 8.08 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)。

【0207】参考例76

2-[4-[(1-アセチル-3-ピペリジニル)カルボニル]フェニル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

【化144】



1) 1-アセチル-3-ピペリジンカルボン酸 (5.00g, 29.2mmol) のフルオロベンゼン溶液 (20ml) に塩化チオニル (2.12ml, 32.1mmol) を氷冷下で加えた後、30分間室温で撹拌した。この溶液に塩化アルミニウム (9.74g, 73.0mmol) を加えた後、90℃で1時間撹拌した。反応液を氷に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、再度飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) により精製することにより (1-アセチル-3-ピペリジニル) (4-フルオロフェニル) メタノン (4.93g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.11 and 2.15 (3H, s and s), 2.71 (1H, m), 3.11 and 3.42 (2H, m), 3.87 (1H, m), 4.53 and 4.83 (1H, m), 7.18 (2H, m), 8.02 (2H, m)。

2) 1) で得られた (1-アセチル-3-ピペリジニル) (4-フルオロフェニル) メタノン (4.92g, 19.7mmol) とフタルイミドカリウム (3.66g, 19.7mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (50ml) を、窒素雰囲気下に100℃で12時間撹拌した後、不溶物をろ去し、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え、1規定塩酸と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製して、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル (1 : 5) から、表題化合物 (4.18g) を無色粉末として得た。

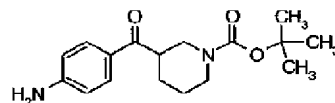
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.13 and 2.15 (3H, s and s), 2.74 (1H, m), 3.11 and 3.43 (2H, m), 3.88 (1H, m), 4.54 and 4.85 (1H, m),

7.66 (2H, m), 7.82 (2H, m), 7.99 (2H, m), 8.10 (2H, m)。

【0208】参考例77

tert-ブチル 3-(4-アミノベンゾイル)-1-ピペリジンカルボキシレート

【化145】



1) 参考例76で得られた2-[4-[(1-アセチル-3-ピペリジニル)カルボニル]フェニル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (4.00g, 10.6mmol) に濃塩酸 (53ml) を加え、100℃で16時間撹拌した後、不溶物をろ去した。ろ液に炭酸カリウムを加えて塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで粉末とすることにより (4-アミノフェニル) (3-ピペリジニル) メタノン (1.69g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.59-1.85 (4H, m), 2.68-2.72 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.45 (1H, m), 6.62 (2H, m), 7.74 (2H, m)。

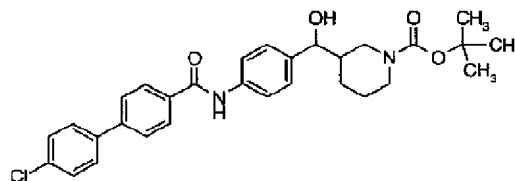
2) 1) で得られた (4-アミノフェニル) (3-ピペリジニル) メタノン (500mg, 2.45mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (12ml) に、氷冷下、二炭酸-tert-ブチル (0.562ml, 2.45mmol) を加え、1.5時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) により精製することにより表題化合物 (831mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.47-1.52 (2H, m), 1.67-1.74 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.72 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.32 (1H, m), 4.13 (3H, m), 6.66 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.84 (2H, d, $J=8.4$ Hz)。

【0209】参考例78

tert-ブチル 3-[[4-[[[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]フェニル](ヒドロキシ)メチル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化146】



実施例127の1) で得られたtert-ブチル 3-[4-[[[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]

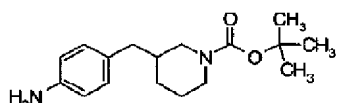
ベンゾイル]-1-ピペリジンカルボキシレート(506mg, 0.975mmol)を、メタノール-テトラヒドロフラン混合溶液(1:1)(10ml)に溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム(73.8mg, 1.95mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、表題化合物(488mg)を無色粉末として得た。

FABMS(pos) 521.2 [M+H]⁺

参考例79

tert-ブチル 3-(4-アミノベンジル)-1-ピペリジンカルボキシレート

【化147】

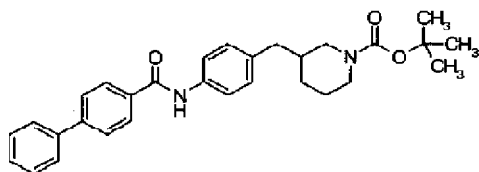


参考例77で得られたtert-ブチル 3-(4-アミノベンゾイル)-1-ピペリジンカルボキシレート(1.74g, 5.73mmol)のメタノール溶液(25ml)に、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム(433mg, 11.5mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をアルミナBのカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル)により精製することによりアルコール体を得た。得られたアルコール体(1.00g, 3.26mmol)のメタノール溶液(300ml)に1規定塩酸(9.79ml)と10%パラジウム炭素(200mg)を加え、水素雰囲気下に16時間撹拌した。触媒をろ去し、ろ液に炭酸カリウムを加えて塩基性とした後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=1:1)により精製することにより表題化合物(813mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.46-1.76 (14H, m), 2.25-2.80 (2H, m), 3.14 (2H, m), 3.76 (4H, m), 6.64 (2H, m), 7.01 (2H, m).

【0210】参考例80

tert-ブチル 3-[4-[(1,1'-ビフェニル)-4-イルカルボニル]アミノ]ベンジル]-1-ピペリジンカルボキシレート
【化148】



参考例79で得られたtert-ブチル 3-(4-アミノベンジル)-1-ピペリジンカルボキシレートと[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

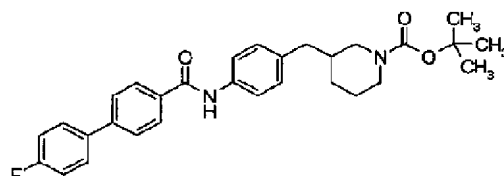
元素分析値 C₃₀H₃₄N₂O₃ · 0.5H₂Oとして
計算値: C, 75.13; H, 7.36; N, 5.84.
実験値: C, 74.83; H, 7.25; N, 5.65.

融点: 135-137 °C

参考例81

tert-ブチル 3-[4-[(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]ベンジル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化149】



参考例80で得られたtert-ブチル 3-(4-アミノベンジル)-1-ピペリジンカルボキシレートと4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

元素分析値 C₃₀H₃₃FN₂O₃ · 0.5H₂Oとして

計算値: C, 72.41; H, 6.89; N, 5.63.

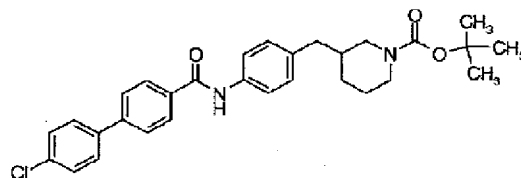
実験値: C, 72.30; H, 7.07; N, 5.60.

融点: 138-141 °C

【0211】参考例82

tert-ブチル 3-[4-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]ベンジル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化150】



参考例80で得られたtert-ブチル 3-(4-アミノベンジル)-1-ピペリジンカルボキシレートと4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

元素分析値 C₃₀H₃₃ClN₂O₃ · 0.5H₂Oとして

計算値: C, 70.09; H, 6.67; N, 5.45.

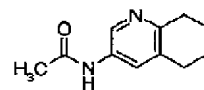
実験値: C, 70.29; H, 6.50; N, 5.38.

融点: 173-176 °C

参考例83

N-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル)アセトアミド

【化151】



1) 1-メチル-2-ピリドン (20.7g, 190mmol) の濃硫酸溶液 (200ml) に、発煙硝酸 (100ml) を100℃で滴下した後、16時間攪拌した。反応液を氷に注ぎ、生じた沈殿物を集め、水洗することにより1-メチル-3,5-ジニトロ-2(1H)-ピリジノン (3.0g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.68 (3H, s), 9.01 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 9.61 (1H, d, $J=3.0$ Hz).

2) 1) で得られた1-メチル-3,5-ジニトロ-2(1H)-ピリジノン (3.00g, 15.1mmol) と1-モルホリノー-1-シクロヘキセン (3.88ml, 22.6mmol) の1規定メタノール性アンモニア溶液 (300ml) を70℃で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、メタノール-水 (1:4) から3-ニトロ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (2.42g) を粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.87 (4H, m), 2.90 (4H, m), 8.15 (1H, s), 9.16 (1H, s).

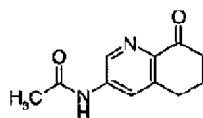
3) 2) で得られた3-ニトロ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン (2.41g, 13.5mmol) のメタノール溶液 (68ml) に10% パラジウム-炭素 (200mg) を加え、水素雰囲気下で16時間攪拌した。触媒をろ去した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をピリジン (35ml) に溶かし、無水酢酸 (1.91ml, 20.3mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧下留去した後、得られた残査にジイソプロピルエーテルn-ヘキサン (1:8) を加え、表題化合物 (2.48g) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80-1.87 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.77 (2H, m), 2.87 (2H, m), 7.72 (1H, br), 7.94 (1H, s), 8.24 (1H, s).

【0212】参考例84

N-(8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル)アセトアミド

【化152】



1) 参考例83で得られたN-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル)アセトアミド (2.46g, 12.9mmol) のクロロホルム溶液 (65ml) に、氷冷下、m-クロロ過安息香酸 (3.83g, 15.5mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、酢酸エチルにより粉末としてN-(1-オキシド-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル)アセトアミド (2.00g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.64 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.66 (4H, m), 7.13 (1H, s), 8.56 (1H, s), 10.12 (1H, s).

2) 1) で得られたN-(1-オキシド-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル)アセトアミド (1.99g, 9.65mmol)

に無水酢酸 (30ml) を加え、80℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製した。得られた油状物をメタノール (110ml) に溶かし、氷冷下で1規定水酸化ナトリウム (21.5ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、クロロホルムを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: メタノール=5:1) により精製して、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルからN-(8-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル)アセトアミド (1.08g) を粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (2H, m), 1.96 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.24 (1H, m), 2.82 (2H, m), 4.69 (1H, m), 7.49 (1H, br), 7.92 (1H, s), 8.30 (1H, s).

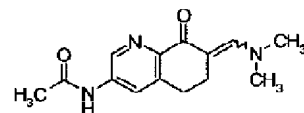
3) 2) で得られたN-(8-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル)アセトアミド (1.06g, 5.14mmol) のクロロホルム (26ml) 溶液に二酸化マンガン (4.47g, 51.4mmol) を加え、室温で一日間攪拌した。反応終了後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残査にジイソプロピルエーテルとヘキサンを加え、表題化合物 (858mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.77 (2H, m), 3.03 (2H, m), 8.10 (1H, br), 8.39 (1H, s), 8.42 (1H, s).

【0213】参考例85

N-[7-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル]アセトアミド

【化153】



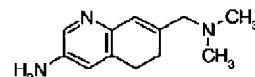
参考例84で得られたN-(8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル)アセトアミドを用いて、参考例47と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09 (3H, s), 2.78 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.10 (6H, s), 7.55 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.56 (1H, s).

参考例86

N-[(3-アミノ-5,6-ジヒドロ-7-キノリニル)メチル]-N,N-ジメチルアミン

【化154】



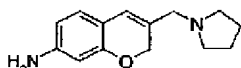
実施例85で得られたN-[7-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-3-キノリニル]アセトアミドを用いて、実施例41の2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.23 (6H, s), 2.33 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.78 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.99 (2H, s), 3.59 (2H, br), 6.43 (1H, s), 6.74 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=2.5$ Hz).

【0214】参考例87

3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミン

【化155】



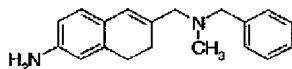
7-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロクロメン-4-オンを用いて、実施例41の1)、参考例52、および実施例41の2)と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.77-1.79 (4H, m), 2.45-2.47 (4H, m), 3.11 (2H, s), 3.66 (2H, s), 4.74 (2H, s), 6.14-6.21 (3H, m), 6.75 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

参考例88

6-[(N-ベンジル-N-メチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化156】



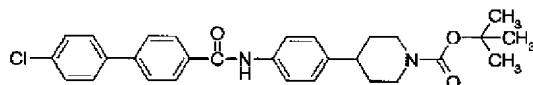
実施例41の1)で得た6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロンを用いて、参考例52と同様の操作を行うことにより、表題化合物を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.17 (3H, s), 2.35 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.73 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.04 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.58 (2H, s), 6.29 (1H, s), 6.44-6.46 (2H, m), 6.82 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.03-7.45 (5H, m).

【0215】参考例89

4'-クロロ-N-[4-(4-ピペリジニル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化157】



tert-ブチル 4-(4-ニトロフェニル)-1-ピペリジンカルボキシレート1.7gのエタノール 30ml溶液を、10%パラジウム炭素 0.2gを触媒として、常温常圧で接触水素添加した。触媒をろ去後、ろ液を濃縮して、tert-ブチル 4-(4-アミノフェニル)-1-ピペリジンカルボキシレートを粘りゅうな油状物として得た。得られた油状物と、

4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸1.43gを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物 2.2gを無色結晶として得た。

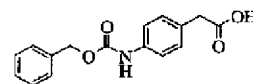
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$) δ : 1.05-1.32 (11H, m), 1.38-1.50 (2H, m), 2.20-2.50 (3H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 6.81 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.07 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.20-7.36 (6H, m), 7.69 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 9.44 (1H, s).

融点: 232-233 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

参考例90

2-[4-[[[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]フェニル]酢酸

【化158】



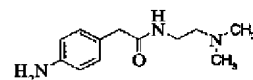
4-アミノフェニル酢酸(10 g)の酢酸エチル(100 ml)懸濁液に、飽和重曹水(100 ml)を加え、さらに、氷冷下でベンジルオキシカルボニルクロライド(12.3 ml)滴下した。1時間攪拌後、反応液に塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物(17.3 g)を得た。

融点: 148-149 °C.

【0216】参考例91

2-(4-アミノフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アセトアミド

【化159】



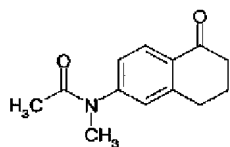
ベンジル 4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキソエチル]フェニルカルバメート (10 g)のメタノール (140 ml)溶液に、Pd-C (1 g)を加え水素雰囲気下で1時間攪拌した。Pd-Cを除去し、ろ液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル: ヘキサン=1:1)で精製し、標題化合物 (6.63 g)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.16 (6H, s), 2.05 (3H, s), 2.30-2.36 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.23-3.32 (2H, dd, $J=11.4, 6.2$ Hz), 3.44 (2H, s), 6.00 (1H, s), 6.63-6.67 (2H, m), 7.00-7.07 (2H, m).

参考例92

N-メチル-N-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)アセトアミド

【化160】

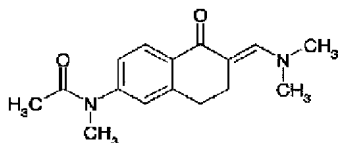


6-アセトアミド-1-テトラロン (10.0 g, 49.2 mmol) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (油性、3.0 g) を加え窒素雰囲気下2時間加熱還流した。放冷後、ヨウ化メチル (30 ml) を加え、窒素雰囲気下2時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル、水を加えて抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル:n-ヘキサン=33:67~50:50) にて精製した。減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて再結晶して、表題化合物 (4.3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.96 (3H, brs), 2.18 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 2.99 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.29 (3H, s), 7.01-7.15 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J=8.1$ Hz)。

【0217】参考例93

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-N-メチルアセトアミド
【化161】

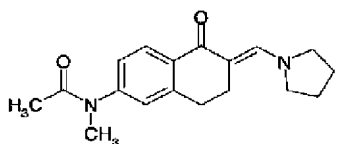


参考例92で得たN-メチル-N-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)アセトアミド (4.3 g, 19.8 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (50 ml) に溶解し、窒素雰囲気下で15時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物 (3.9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.93 (3H, brs), 2.84 (2H, dd, $J=7.5, 5.6$ Hz), 2.95 (2H, dd, $J=7.5, 5.6$ Hz), 3.16 (6H, s), 3.28 (3H, s), 6.99 (1H, s), 7.10 (1H, dd, $J=8.1, 2.0$ Hz), 7.75 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J=8.1$ Hz)。

参考例94

N-メチル-N-[5-オキソ-6-[1-ピロリジニルメチリデン]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド
【化162】



参考例93で得たN-[6-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-

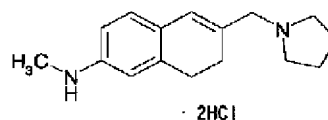
5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-N-メチルアセトアミド (5.7 g, 20.9 mmol) をピロリジン (50 ml) に溶解し、窒素雰囲気下で3.5時間加熱還流した。その後、反応液に酢酸エチル、水を加えて抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて再結晶して、表題化合物 (4.0 g, 収率64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.94 (7H, m), 2.84 (2H, dd, $J=7.0, 5.6$ Hz), 2.97 (2H, dd, $J=7.0, 5.6$ Hz), 3.28 (3H, s), 3.63 (4H, m), 6.98 (1H, s), 7.10 (1H, dd, $J=8.1, 2.0$ Hz), 7.95 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J=8.1$ Hz)。

【0218】参考例95

N-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 二塩酸塩

【化163】



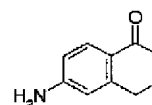
参考例94で得たN-メチル-N-[5-オキソ-6-[1-ピロリジニルメチリデン]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド (4.0 g, 13.4 mmol) をメタノール-酢酸 (10:1, 220 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50%含水、0.4g) を加え氷冷した。水素雰囲気下で攪拌を始め、徐々に室温に戻しながら2日間攪拌した。触媒をろ去し、減圧下で濃縮後酢酸エチルに溶解した。1N塩酸で抽出し、4N水酸化ナトリウム溶液で塩基性とした後、酢酸エチルにて抽出した。減圧下で濃縮後、テトラヒドロフラン (100ml)、5N塩酸 (100ml) に溶解し、13時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル、飽和炭酸ナトリウム水を加えて抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、得られた油状物に4N塩化水素-酢酸エチル溶液を加え濃縮し、残渣をメタノール-酢酸エチルにて再結晶して、表題化合物 (2.8g 収率66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.98 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.81 (5H, m), 3.01 (2H, brd), 3.44 (2H, brd), 3.86 (2H, d, $J=5.0$ Hz), 7.02-7.10 (3H, m), 10.89 (1H, br s)。

【0219】参考例96

6-アミノ-3,4-ジヒドロ-1(2H)-ナフタレノン

【化164】



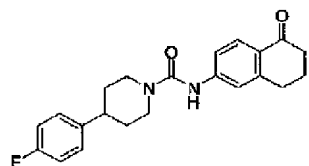
6-アセトアミド-1-テトラロン (20.0 g, 98.4 mmol) に濃塩酸 (250 ml) を加え、100 °Cで1時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト

リウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルとイソプロピルエーテルで粉末とすることにより表題化合物(14.5 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.07 (2H, m), 2.57 (2H, m), 2.83 (2H, m), 4.10 (2H, br), 6.42 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J=2.2, 8.4$ Hz), 7.89 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

参考例97

4-(4-フルオロフェニル)-N-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)-1-ピペリジincarボキサミド
【化165】



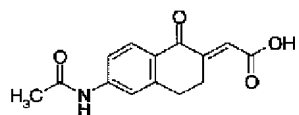
参考例96で得られた6-アミノ-3,4-ジヒドロ-1(2H)-ナフタレノン(9.92 g, 61.5 mmol)のテトラヒドロフラン(300 ml)溶液にピリジン(9.95 ml, 123 mmol)とクロロギ酸4-ニトロフェニル(12.4 g, 61.5 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に1規定塩酸を加えて粉末とし、エタノールで洗浄した。得られた4-ニトロフェニル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニルカルバメート(2.20 g, 6.74 mmol)と4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩(1.60 g, 7.42 mmol)のジメチルスルホキシド(33 ml)溶液に4規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え1規定塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミナBのカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル)により精製し、イソプロピルエーテルとヘキサンで粉末とすることにより表題化合物(1.89 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.61 (2H, m), 2.72 (1H, m), 2.93 (2H, m), 3.01 (2H, m), 4.23 (2H, m), 6.67 (1H, s), 7.00 (2H, m), 7.12 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

【0220】参考例98

[6-(アセチルアミノ)-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-ナフタレニリデン]酢酸

【化166】



6-アセトアミド-1-テトラロン(5.00 g, 24.6 mmol)とグリオキシル酸(9.05g, 98.5 mmol)の水溶液(60 ml)

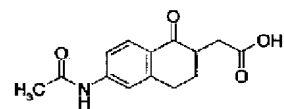
に氷冷下で0.5規定水酸化ナトリウム水溶液(190 ml)を加え、60°Cで16時間攪拌した。放冷後、反応液に濃塩酸を加え、析出した結晶を集め、水洗することにより表題化合物(3.73 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.10 (3H, s), 2.95 (2H, m), 3.28 (2H, m), 6.63 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 10.32 (1H, s), 12.89 (1H, br).

参考例99

[6-(アセチルアミノ)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]酢酸

【化167】



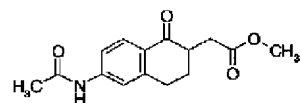
参考例98で得られた[6-(アセチルアミノ)-1-オキソ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-ナフタレニリデン]酢酸(3.50 g, 13.5 mmol)と亜鉛粉末(2.1 g)の70%酢酸水溶液(35 ml)を100°Cで30分間攪拌した。放冷後、亜鉛粉末をろ過した。ろ液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル: メタノール=10:1)により精製し、酢酸エチルとイソプロピルエーテルで粉末とすることにより表題化合物(2.51 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85-2.15 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.38 (1H, m), 2.71 (1H, m), 2.88 (2H, m), 3.05 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.60 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 10.21 (1H, s), 12.09 (1H, br).

【0221】参考例100

メチル [6-(アセチルアミノ)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アセテート

【化168】



参考例99で得られた[6-(アセチルアミノ)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]酢酸(500 mg, 1.91 mmol)と炭酸カリウム(529 mg, 3.82 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(10 ml)にヨウ化メチル(0.18 ml, 2.87 mmol)を加え室温で16時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をアルミナBのカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル)により精製することにより表題化合物(527 mg)を得た。

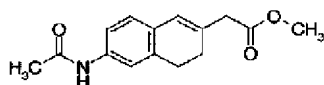
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.23 (1H, m), 2.47 (1H, m), 3.30 (4H, m), 3.73 (3H,

s), 7.21 (1H, d, J=8.7Hz), 7.50-7.80 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=8.7Hz).

参考例101

メチル [6-(アセチルアミノ)-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセテート

【化169】

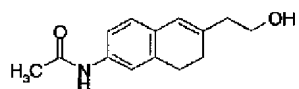


参考例100で得られたメチル [6-(アセチルアミノ)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アセテート (527 mg, 1.91 mmol) のメタノール溶液 (10ml) に水素化ホウ素ナトリウム (72.4 mg, 1.91 mmol) を氷冷下に加え、1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をアルミナBのカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製した。このアルコール体 (404 mg, 1.46 mmol) の酢酸溶液 (7 ml) に濃硫酸 (0.14 ml) を加え、40℃で5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後、残渣に酢酸エチルを加え、炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) により精製することにより表題化合物 (251 mg) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.16 (3H, s), 2.32 (2H, t, J=8.1Hz), 2.82 (2H, t, J=8.1Hz), 3.21 (2H, s), 3.71 (3H, s), 6.30 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.1Hz), 7.19 (2H, m), 7.33 (1H, s).

【0222】参考例102

N-[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド

【化170】



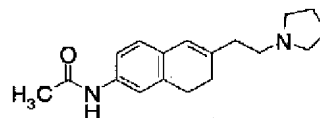
参考例101で得られたメチル [6-(アセチルアミノ)-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセテート (827 mg, 3.19 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (16 ml) に氷冷下で水素化リチウムアルミニウム (242 mg, 6.38 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、1規定塩酸と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、イソプロピルエーテルで粉末とすることにより表題化合物 (364 mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.26 (2H, t, J=8.1Hz), 2.46 (2H, t, J=6.3Hz), 2.81 (2H, t, J=8.1Hz), 3.78 (2H, m), 6.28 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08 (1H, br), 7.17 (1H, d, J=8.1Hz), 7.35 (1H, s).

参考例103

N-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド

【化171】

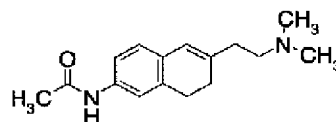


参考例102で得られたN-[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド (355 mg, 1.53 mmol) とトリエチルアミン (0.235 ml, 1.69 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (7 ml) に塩化メタンスルホン (0.131 ml, 1.69 mmol) を氷冷下で加え、30分間攪拌した。反応液にピロリジン (0.384 ml, 4.60 mmol) を加え、60℃で4時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え、1規定塩酸で抽出した後、炭酸カリウムを加え塩基性にして酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製して、表題化合物 (294 mg) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.79 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.25 (2H, m), 2.41 (2H, m), 2.55 (4H, m), 2.62 (2H, m), 2.78 (2H, m), 6.20 (1H, s), 6.91 (1H, d, J=8.1Hz), 7.18 (1H, d, J=7.8Hz), 7.32 (2H, m).

【0223】参考例104

N-[6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド

【化172】



参考例102で得られたN-[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド (102 mg, 0.426 mmol) とトリエチルアミン (0.0652 ml, 0.469 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (2 ml) に塩化メタンスルホン (0.0393 ml, 0.469 mmol) を氷冷下で加え、30分間攪拌した。反応液に2規定ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (0.64 ml) を加え、60℃で5時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え、1規定塩酸で抽出した後、炭酸カリウムを加え塩基性にして酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製して、表題化合物 (57.5 mg) を得た。

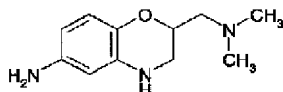
¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.15 (3H, s), 2.24 (2H, m), 2.29 (6H, s), 2.36 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.78 (2H, m), 6.20 (1H, s), 6.90 (1H, d, J=8.1Hz), 7.20 (1H,

d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.35 (1H, s), 7.76 (1H, br).

【0224】参考例105

6-アミノ-2-(ジメチルアミノ)メチル-1,4-ベンゾオキサジン

【化173】



1) 文献既知の方法(ジャーナル オブ ヘテロサイクリックケミストリー19(5) p1189 (1982))により得られた2-エトキシカルボニル-6-ニトロ-1,4-ベンゾオキサジン 7.20g (0.029 mol)をメタノール 50 mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 1.08 g (0.029 mol)を加えて2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出した。有機層を水洗後、濃縮し、残留物に酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5の混液を加えて晶出し、晶出物をろ取して、2-ヒドロキシメチル-6-ニトロ-1,4-ベンゾオキサジン (3.10 g)を赤色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.96 (1H, m), 3.34-3.49 (2H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 4.09 (1H, brs), 4.30-4.40 (1H, m), 6.86 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=2.8, 8.6\text{ Hz}$).

2) 1)で得られた2-ヒドロキシメチル-6-ニトロ-1,4-ベンゾオキサジン1.00g (4.76 mmol)、トリエチルアミン708 mg (7.00 mmol)をDMF 30 mlに溶解し、メタンスルホンクロリド 545 mg (4.76 mmol)を加えて、30分間攪拌した。50%ジメチルアミン水溶液 3 mlを加え、70℃で4時間攪拌後、酢酸エチル、水を加えて抽出した。有機層を水洗後、濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン(40:60)で溶出し、2-(ジメチルアミノ)メチル-6-ニトロ-1,4-ベンゾオキサジン (790 mg)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33 (6H, s), 2.47-2.67 (2H, m), 3.19-3.25 (1H, m), 3.46-3.52 (1H, m), 4.09 (1H, brs), 4.30-4.35 (1H, m), 6.86 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J=2.8, 8.9\text{ Hz}$).

3) 2)で得られた2-(ジメチルアミノ)メチル-6-ニトロ-1,4-ベンゾオキサジン 760 mg (3.2 mmol)をメタノール10mlに溶解し、濃塩酸 3 ml、鉄粉0.80 gを加えて2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に1規定水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン(20:80)で溶出し、表題化合物 (430 mg)を無色油状物として得た。

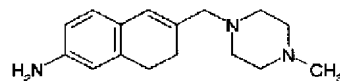
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31 (6H, s), 2.41-2.62 (2H, m), 3.12-3.17 (1H, m), 3.36-3.41 (1H, m), 3.30-3.50 (2H, brs), 3.67 (1H, brs), 4.12-4.21 (1H, m), 5.99 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 6.03 (1H, dd, $J=2.5, 8.4\text{ Hz}$),

6.65 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$).

【0225】参考例106

6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化174】



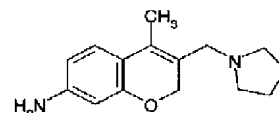
実施例41の1)で得られた6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロンを用いて、参考例52と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.27 (2H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 2.29 (3H, s), 2.45 (8H, bs), 2.72 (2H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 3.03 (2H, s), 3.60 (2H, s), 6.26 (1H, s), 6.45-6.47 (2H, m), 6.80-6.83 (1H, m).

参考例107

4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミン

【化175】



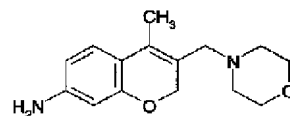
1-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロクロメン-1-オンを用いて、実施例41の1)および参考例69と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73-1.83 (4H, m), 1.99 (3H, s), 2.46-2.51 (4H, m), 3.22 (2H, s), 3.70 (2H, bs), 4.66 (2H, s), 6.18 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.26 (1H, dd, $J=2.2\text{ Hz}, 8.1\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$).

【0226】参考例108

4-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)-2H-クロメン-7-アミン

【化176】



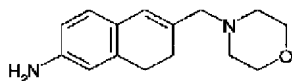
1-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロクロメン-1-オンを用いて、実施例41の1)および参考例69と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98 (3H, s), 2.41-2.44 (4H, m), 3.08 (2H, s), 3.66-3.69 (6H, m), 4.62 (2H, s), 6.18 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 6.26 (1H, dd, $J=2.2\text{ Hz}, 8.1\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$).

参考例109

6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化177】

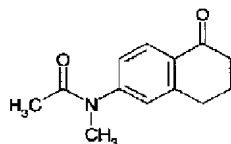


実施例41の1)で得られた6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロンを用いて、参考例52と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.28 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.42 (4H, t, $J=4.4$ Hz), 2.72 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.01 (2H, s), 3.60 (2H, brs.), 3.70 (4H, t, $J=4.4$ Hz), 6.26 (1H, s), 6.46 (2H, m), 6.82 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

【0227】参考例110

N-メチル-N-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)アセトアミド

【化178】

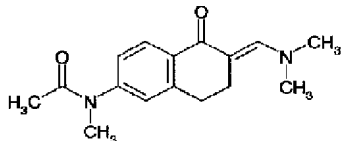


6-アセトアミド-1-テトラロン (13.7g, 67.4 mmol) をテトラヒドロフラン(40ml)に溶解し、水素化ナトリウム (油性) (2.40g, 101 mmol) を加え、2.5時間加熱還流した。放冷後、ヨウ化メチル (20 ml) を加え、40℃で1.5時間攪拌した。反応液を冷水中にかけ、酢酸エチルで抽出し、1N塩酸、1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。酢酸エチル層を濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル:n-ヘキサン=50:50~100:0) にて精製した。溶出液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて再結晶して、表題化合物 (8.3g) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.96 (3H, s), 2.19 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.99 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.29 (3H, s), 7.10-7.15 (2H, m), 8.09 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

参考例111

N-[6-[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-N-メチルアセトアミド

【化179】



参考例110で得たN-メチル-N-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)アセトアミド (4.3g, 19.8 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (50 ml) に溶解し、窒素雰囲気下、1.5時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて洗浄して、表題化合物 (3.9g) を得た。

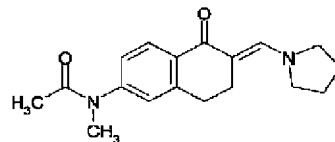
物 (3.9g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.93 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.95 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.16 (6H, s), 3.28 (3H, s), 6.99 (1H, s), 7.09 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.75 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J=8.1$ Hz).

【0228】参考例112

N-メチル-N-[5-オキソ-6-[(E)-1-ピロリジニルメチリデン]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド

【化180】



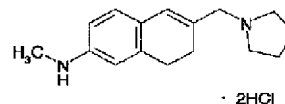
参考例111で得たN-[6-[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-N-メチルアセトアミド (5.7g, 20.9 mmol) をピロリジン (50 ml) に溶解し、窒素雰囲気下、3.5時間加熱還流した。反応液を冷水中にかけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルにて再結晶して、表題化合物 (4.0g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.93-1.96 (7H, m), 2.85 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 2.96 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 3.28 (3H, s), 3.63 (4H, m), 6.99 (1H, s), 7.10 (1H, dd, $J=8.4$, 2.0 Hz), 7.95 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

参考例113

N-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 二塩酸塩

【化181】



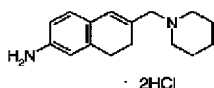
参考例112で得たN-メチル-N-[5-オキソ-6-[(E)-1-ピロリジニルメチリデン]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド (4.0g, 13.4 mmol) をメタノール-酢酸 (10:1 220 ml) に溶解し、10%パラジウム-活性炭素 (0.4 g) を加え、水素雰囲気下で48時間攪拌した。触媒をろ去し、反応液を減圧下で濃縮後、酢酸エチルと1N塩酸を加え抽出した。水層を4N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、得られた残渣にテトラヒドロフラン-5N塩酸 (50:50 200 ml) を加え、13時間加熱還流した。反応液を濃縮し、酢酸エチルと飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え抽出した。酢酸エチル層に4N塩化水素酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノール-酢酸エチルにて再結晶して、表題化合物 (2.8g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.98 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.81 (5H, m), 3.01 (2H, m), 3.44 (2H, m), 3.85 (1H, s), 3.86 (1H, s), 6.67 (1H, s), 7.02-7.10 (3H, m), 10.90 (1H, brs.).

【0229】参考例114

6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 2塩酸塩

【化182】



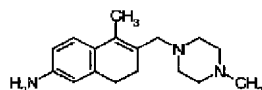
参考例41の1)で得られた6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロンを用いて、参考例52と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.39 (1H, m), 1.80 (5H, m), 2.50 (5H, m), 2.83 (4H, m), 3.35-3.38 (2H, m), 3.79 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.05-7.13 (3H, m), 10.40 (1H, brs.).

参考例115

5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン

【化183】



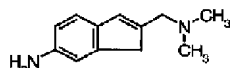
参考例41の1)で得られた6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロンを用いて、実施例69と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.02 (3H, s), 2.27 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.44 (8H, bs), 2.63 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.12 (2H, s), 3.61 (2H, s), 6.48-6.54 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

【0230】参考例116

2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-インデン-6-アミン

【化184】



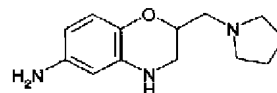
参考例47で得られたN-[2-[(E)-(ジメチルアミノ)メチリデン]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アセトアミドを用いて、実施例41-2)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24 (6H, s), 3.26 (2H, s), 3.33 (2H, s), ca.3.5 (2H, br), 6.58 (2H, m), 6.81 (1H, s), 7.08 (1H, d, $J=8.1$ Hz).

参考例117

6-アミノ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン

【化185】



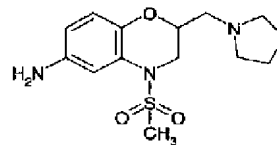
参考例105の1)で得られた2-ヒドロキシメチル-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンとピロリジンを用いて、参考例105の2)と同様にして6-ニトロ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンと4-(メチルスルホニル)-6-ニトロ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンの混合物を得た。得られた混合物を用いて、参考例105の3)と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76-1.81 (4H, m), 2.50-2.70 (4H, m), 2.70 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 3.13-3.20 (1H, m), 3.20-3.40 (2H, brs), 3.39-3.43 (1H, m), 3.66 (1H, brs), 4.11-4.21 (1H, m), 5.99 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 6.03 (1H, dd, $J=2.7, 8.4$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

【0231】参考例118

6-アミノ-4-(メチルスルホニル)-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン

【化186】



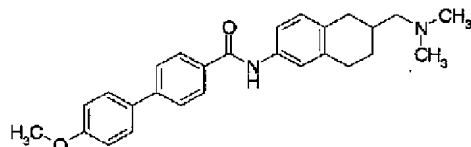
参考例117で得られた6-ニトロ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンと4-(メチルスルホニル)-6-ニトロ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを用いて、参考例105の3)と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70-1.80 (4H, m), 2.50-2.70 (4H, m), 2.73 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 2.95 (3H, s), 3.21-3.29 (1H, m), 2.80-3.10 (2H, brs), 4.10-4.21 (1H, m), 4.26-4.32 (1H, m), 6.43 (1H, dd, $J=2.7, 8.4$ Hz), 6.77 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=2.7$ Hz).

【0232】実施例1

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリル]-4'-メトキシビフェニル-4-イル)カルボキサミド

【化187】



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン (0.139g) および 4-(4-メトキシフェニル)安息香酸 (0.118g) のDMF溶液 (3ml) に、2M HOBtのDMF溶液 (0.25ml)、2M WSCDのDMF溶液 (0.30ml)、トリエチルアミン (0.14ml) および DMAP (0.132g) を加えた。反応液を室温で12

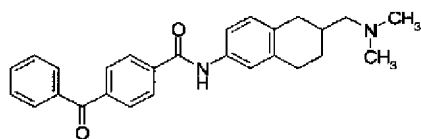
時間攪拌した後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、標題化合物(0.124 g)を得た。融点：170-175℃。

【0233】以下の実施例2および3に記載の化合物は、実施例1と同様にして製造した。

実施例2

4-ベンゾイル-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化188】

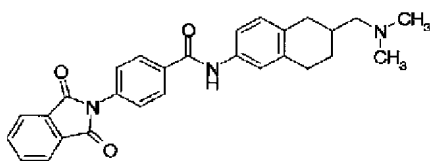


融点：193-196℃（再結晶溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）。

実施例3

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ベンズアミド

【化189】

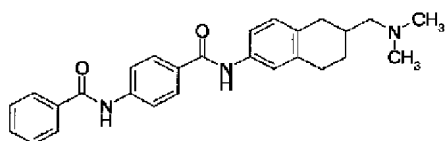


融点：235-240℃（ジエチルエーテルで洗浄）。

【0234】実施例4

4-(ベンゾイルアミノ)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化190】



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩(139 mg)、4-ベンゾイルアミノ安息香酸(121 mg)、WSCD(0.13 ml)、HOBt(92 mg)、トリエチルアミン(0.14 ml)、およびDMAP(61 mg)をDMF(4 ml)に加えた。反応液を室温で振とう機を用いて20時間振とう後、水にあげ、酢酸エチル-THF(1:1)で抽出した。有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をヘキサンで洗浄し、標題化合物(181 mg)を得た。

融点：241-242℃。

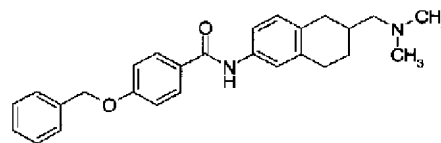
洗浄溶媒：ヘキサン。

【0235】以下の実施例5ないし14に記載の化合物は、実施例4と同様にして製造した。

実施例5

4-(ベンジルオキシ)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化191】



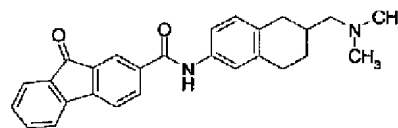
融点：135-136℃

洗浄溶媒：ヘキサン。

実施例6

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボキサミド

【化192】



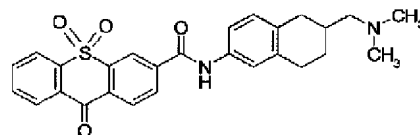
融点：224-226℃。

洗浄溶媒：ヘキサン。

【0236】実施例7

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]-9,10,10-トリオキソ-9,10-ジヒドロ-10¹⁶-チオキサンテン-3-カルボキサミド

【化193】



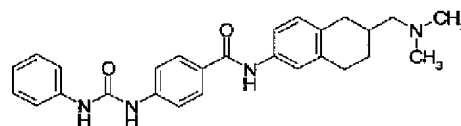
融点：222-223℃(分解)。

洗浄溶媒：ヘキサン。

実施例8

(4-アニリノカルボニル)アミノ-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化194】



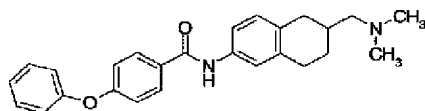
融点：216-217℃(分解)。

洗浄溶媒：ヘキサン。

【0237】実施例9

N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テ

トラリニル]-4-フェノキシベンズアミド
【化195】



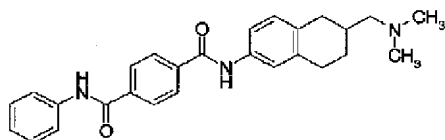
融点: 137-139 °C.

洗浄溶媒: ヘキサン.

実施例10

N¹-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-
テトラリニル]-N⁴-フェニルテレフタルアミド

【化196】



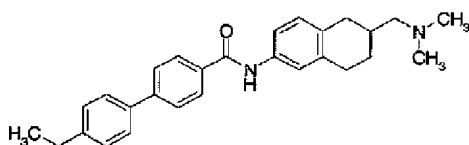
融点: 238-240 °C(分解).

洗浄溶媒: ヘキサン.

【0238】実施例11

(4'-エチルビフェニル-4-イル)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化197】



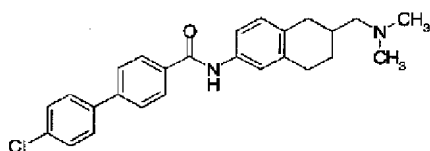
融点: 137-138 °C.

洗浄溶媒: ヘキサン.

実施例12

(4'-クロロビフェニル-4-イル)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化198】



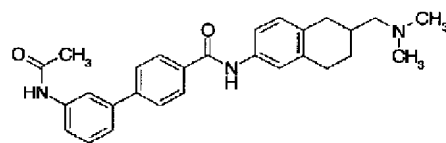
融点: 187-189 °C.

洗浄溶媒: ヘキサン.

【0239】実施例13

(4'-アセチルアミノビフェニル-4-イル)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化199】



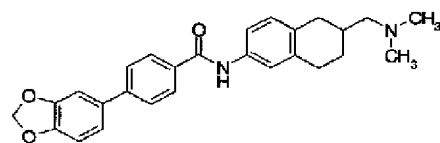
融点: 183-186 °C.

洗浄溶媒: ヘキサン

実施例14

4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化200】



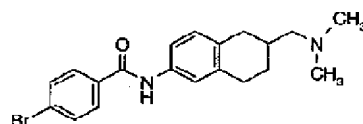
融点: 174-176 °C.

洗浄溶媒: ヘキサン.

【0240】実施例15

4-ブromo-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-
-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド

【化201】



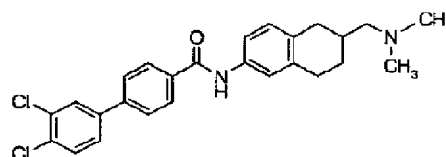
実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

融点: 141-143 °C (洗浄溶媒: n-ヘキサン)

実施例16

3',4'-ジクロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-
5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化202】



実施例15で得た4-ブromo-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (400 mg, 1.03 mmol)、3,4-ジクロロフェニルボロン酸 (50wt% THF-H₂O溶液, 0.473 ml, 1.24 mmol)、2N炭酸ナトリウム水溶液 (1.03 ml, 2.07 mmol) をジメトキシエタン50mlに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (35.8 mg, 0.031 mmol) を窒素雰囲気下に加え、90°Cで15時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残査をア

ルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）にて精製し、n-ヘキサンで粉末化することにより表題化合物（204 mg）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.26-2.45 (3H, m), 2.83-2.99 (3H, m), 7.10 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.26-7.77 (8H, m), 7.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値：C, 68.60; H, 5.80; N, 6.15.

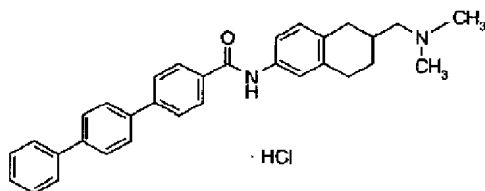
実験値：C, 68.42; H, 5.60; N, 5.92.

融点： 143-145 $^{\circ}\text{C}$ （結晶化溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）

【0241】実施例17

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-フェニル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

【化203】



実施例15で得た4-ブromo-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド（400 mg, 1.03 mmol）、4-ビフェニルボロン酸（1.25 g, 1.25 mmol）を用い、実施例16と同様にして表題化合物のフリー塩基体（35 mg）を得た。得られたフリー塩基体（30 mg）をメタノール10mlに溶解し1 N塩酸100 mlを加え攪拌した。反応液を濃縮しジエチルエーテルで粉末化し表題化合物（35.3 mg）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , フリー塩基) δ : 1.32 (1H, m), 1.93 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.15-2.36 (3H, m), 2.74-2.94 (3H, m), 7.05 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.40-7.55 (5H, m), 7.73-7.91 (8H, m), 8.07 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 10.14 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値：C, 72.10; H, 7.00; N, 5.25.

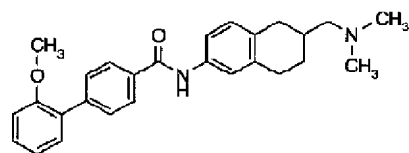
実験値：C, 71.81; H, 6.57; N, 5.08.

融点： 220 $^{\circ}\text{C}$ （分解）（結晶化溶媒：メタノール-ジエチルエーテル）

実施例18

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化204】



実施例15で得た4-ブromo-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド（250 mg, 0.645 mmol）2-メトキシフェニルボロン酸（118 mg, 0.775 mmol）を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物（208 mg）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (1H, m), 1.96 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.23-2.47 (3H, m), 2.85 (3H, m), 3.83 (3H, s), 7.05 (3H, m), 7.34 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.64 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.90 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ として

計算値：C, 77.89; H, 7.31; N, 6.73.

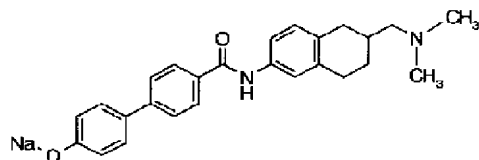
実験値：C, 77.86; H, 7.18; N, 6.79.

融点： 155-157 $^{\circ}\text{C}$ （結晶化溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）

【0242】実施例19

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-オキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ナトリウム塩

【化205】



実施例15で得た4-ブromo-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド（250 mg, 0.645 mmol）、4-ヒドロキシフェニルボロン酸（107 mg, 0.775 mmol）を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物（117 mg）を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.36 (1H, m), 1.89 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.15-2.35 (3H, m), 2.77 (3H, m), 6.88 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.53 (1H, s), 7.59 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.73 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.00 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 10.07 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値：C, 73.29; H, 6.48; N, 6.59.

実験値：C, 73.25; H, 6.18; N, 6.36.

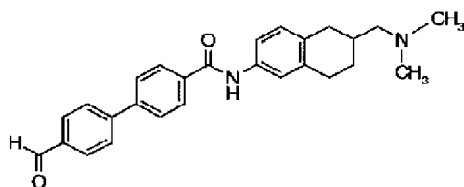
融点： 246-248 $^{\circ}\text{C}$ （結晶化溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル）

実施例20

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒ

ドロ-2-ナフタレニル]-4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化206】



実施例15で得た4-ブromo-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、4-ホルミルフェニルボロン酸 (145 mg, 0.968 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(205 mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.26-2.42 (3H, m), 2.85-2.94 (3H, m), 7.09 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.47 (1H, m), 7.63-7.94 (3H, m), 7.87-7.99 (4H, m), 8.13 (1H, s), 10.11 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 77.93; H, 6.88; N, 6.73.

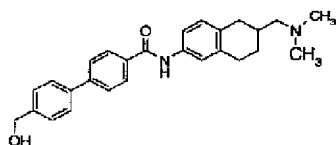
実験値: C, 77.89; H, 6.75; N, 6.71.

融点: 130-132 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

【0243】実施例21

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-(ヒドロキシメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化207】



実施例20で得たN-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (100 mg, 0.242 mmol)をテトラヒドロフラン-メタノール(1:1)溶液 (2.4 ml)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (18.3 mg, 0.485 mmol)を加え、2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をエーテル-n-ヘキサンにより粉末化し、表題化合物(86 mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.44 (3H, m), 2.82-2.95 (3H, m), 4.78 (2H, s), 7.07 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.38-7.56 (4H, m), 7.64-7.70 (3H, m), 7.85 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 77.56; H, 7.33; N, 6.70.

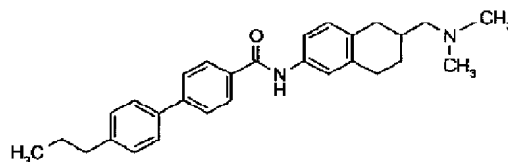
実験値: C, 77.53; H, 7.27; N, 6.55.

融点: 138-139 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

実施例22

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-プロピル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化208】



N-[(6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]-N,N-ジメチルアミン (102 mg, 0.499 mmol)、4-(4-プロピル)安息香酸 (144 mg, 0.599 mmol)を用い、実施例1と同様の方法で表題化合物(158 mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.40 (1H, m), 1.69 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.45 (3H, m), 2.64 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.85 (3H, m), 7.08 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.26 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.54 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.91 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$ として

計算値: C, 81.65; H, 8.03; N, 6.57.

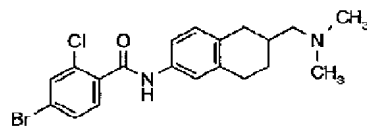
実験値: C, 81.30; H, 7.94; N, 6.40.

融点: 186-188 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

【0244】実施例23

4-ブromo-2-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド

【化209】



N-[(6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]-N,N-ジメチルアミン (300 mg, 1.47 mmol)、4-ブromo-2-クロロ安息香酸 (415 mg, 1.76 mmol)を用い、実施例1と同様の方法で表題化合物(483 mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.44 (3H, m), 2.94 (3H, m), 7.08 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.28 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.50 (1H, m), 7.61 (2H, m), 7.81 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrClN}_2\text{O}$ として

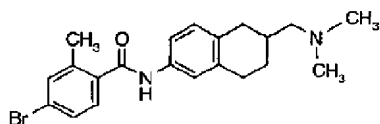
計算値: C, 56.96; H, 5.26; N, 6.64.

実験値: C, 57.09; H, 5.37; N, 6.55.

融点: 130-132 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

実施例24

4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-メチルベンズアミド
【化210】



N-[(6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]-N,N-ジメチルアミン (293 mg, 1.43 mmol)、4-ブロモ-2-メチル安息香酸 (370 mg, 1.72 mmol)を用い、実施例1と同様の方法で表題化合物(418 mg)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (1H, m), 2.04 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.40 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.88 (3H, m), 7.07 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.21-7.41 (6H, m).

元素分析値 C₂₁H₂₅BrN₂Oとして

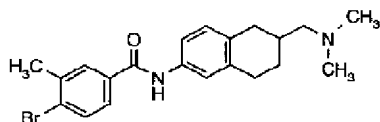
計算値: C, 62.85; H, 6.28; N, 6.98.

実験値: C, 63.10; H, 6.11; N, 6.97.

融点: 140-142 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

【0245】実施例25

4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-3-メチルベンズアミド
【化211】



N-[(6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)メチル]-N,N-ジメチルアミン (300 mg, 1.47 mmol)、4-ブロモ-3-メチル安息香酸 (379 mg, 1.76 mmol)を用い、実施例1と同様の方法で表題化合物(434 mg)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (1H, m), 1.93 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.40 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.87 (3H, m), 7.07 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.29 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.49 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.72 (2H, s-like).

元素分析値 C₂₁H₂₅BrN₂Oとして

計算値: C, 62.85; H, 6.28; N, 6.98.

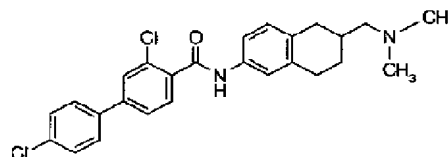
実験値: C, 62.84; H, 6.05; N, 6.93.

融点: 154-155 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキ

サン)

実施例26

3,4'-ジクロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド
【化212】



実施例23で得た4-ブロモ-2-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.607 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸 (114 mg, 0.729 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(122 mg)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.26-2.42 (3H, m), 2.85 (3H, m), 7.10 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (1H, m), 7.43-7.63 (8H, m), 7.87 (1H, d, J=8.1 Hz).

元素分析値 C₂₈H₂₆Cl₂N₂Oとして

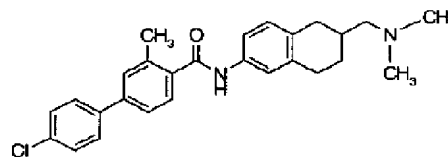
計算値: C, 68.87; H, 5.78; N, 6.18.

実験値: C, 68.61; H, 5.49; N, 6.10.

融点: 177-179 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

【0246】実施例27

4'-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-3-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド
【化213】



実施例24で得た 4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-メチルベンズアミド (250 mg, 0.623 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸 (117 mg, 0.747 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(129 mg)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (1H, m), 1.96 (2H, m), 2.37 (6H, s), 2.37-2.47 (3H, m), 2.56 (3H, s), 2.90 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.26 (1H, m), 7.41 (6H, m), 7.53 (3H, m).

元素分析値 C₂₇H₂₉ClN₂O・H₂Oとして

計算値: C, 71.90; H, 6.93; N, 6.21.

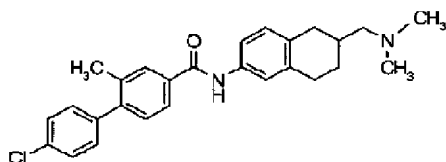
実験値: C, 71.92; H, 6.52; N, 5.92.

融点: 163-165 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

実施例28

4'-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化214】



実施例25で得た4-ブromo-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-3-メチルベンズアミド (250 mg, 0.623 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸 (117 mg, 0.747 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(168 mg)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.24-2.42 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.85 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.26 (4H, m), 7.43 (3H, m), 7.73 (3H, m).

元素分析値 C₂₇H₂₉ClN₂O · 0.2H₂Oとして

計算値: C, 74.28; H, 6.79; N, 6.42.

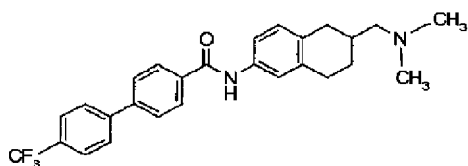
実験値: C, 74.27; H, 6.73; N, 6.27.

融点: 193-195 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

【0247】実施例29

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化215】



実施例15で得た4-ブromo-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (147 mg, 0.775 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(194 mg)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.45 (3H, m), 2.89 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.46 (1H, s), 7.70 (6H, m), 7.80 (1H, m), 7.96 (2H, d, J=

8.4 Hz).

元素分析値 C₂₇H₂₇F₃N₂Oとして

計算値: C, 71.66; H, 6.01; N, 6.19.

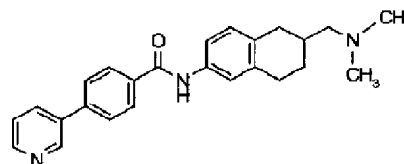
実験値: C, 71.44; H, 6.05; N, 6.09.

融点: 205-206 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジソプロピルエーテル)

実施例30

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(3-ピリジニル)ベンズアミド

【化216】



実施例15で得た4-ブromo-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、2-(3-ピリジル)-1,3,2,4-ジオキサボリナン (126 mg, 0.775 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(194 mg)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.26-2.42 (3H, m), 2.85 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.30-7.47 (3H, m), 7.69 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.86-7.99 (4H, m), 8.64 (1H, m), 8.87 (1H, m).

元素分析値 C₂₅H₂₇N₃O · 0.1H₂Oとして

計算値: C, 77.53; H, 7.08; N, 10.85.

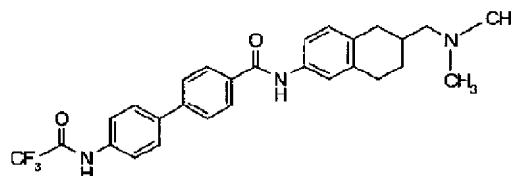
実験値: C, 77.42; H, 7.05; N, 10.58.

融点: 177-178 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジソプロピルエーテル)

【0248】実施例31

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-[(トリフルオロアセチル)アミノ][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化217】



実施例15で得た4-ブromo-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド(1.00g, 2.58mmol)、4-トリフルオロアセトアミドフェニルボロン酸 (722 mg, 3.10 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(1.02 g)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (1H, m), 2.05 (2H, m), 2.26

(6H, s), 2.26-2.42 (3H, m), 2.89 (3H, m), 7.09 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.69 (7H, m), 7.94 (2H, d, J=8.1 Hz).

元素分析値 $C_{28}H_{28}F_3N_3O_2$ として

計算値: C, 67.87; H, 5.70; N, 8.48.

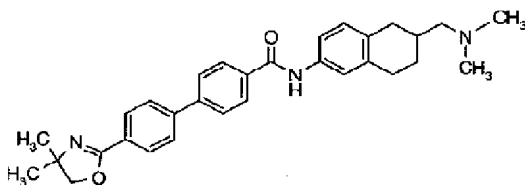
実験値: C, 67.70; H, 5.53; N, 8.42.

融点: 235-237 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジソプロピルエーテル)

実施例32

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化218】



実施例15で得た4-ブromo-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、4-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)フェニルボロン酸 (170 mg, 0.775 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(238 mg)を白色粉末として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.41 (7H, m), 1.94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.41 (3H, m), 2.84 (3H, m), 4.14 (2H, s), 7.08 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.30 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.68 (5H, m), 7.94 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.03 (2H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値 $C_{31}H_{35}N_3O_2 \cdot 0.2H_2O$ として

計算値: C, 76.74; H, 7.35; N, 8.66.

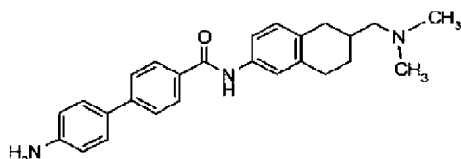
実験値: C, 76.70; H, 7.19; N, 8.49.

融点: 185-187 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジソプロピルエーテル)

【0249】実施例33

4'-アミノ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化219】



実施例31で得た N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-[(トリフルオロアセチル)アミノ][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサ

ミド (850 mg, 1.72 mmol) をメタノール (8 ml) とテトラヒドロフラン (4 ml) の混合液に懸濁させ、1 N 水酸化ナトリウム (3.4 ml) を加え、50 °C で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を水で粉末化し表題化合物 (685 mg) を白色粉末として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.31 (1H, m), 1.89 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.15-2.34 (3H, m), 2.83 (3H, m), 5.36 (2H, s), 6.67 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.03 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.48 (4H, m), 7.68 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.96 (2H, d, J=8.4 Hz), 10.02 (1H, s).

元素分析値 $C_{28}H_{29}N_3O \cdot 1.1H_2O$ として

計算値: C, 74.47; H, 7.50; N, 10.02.

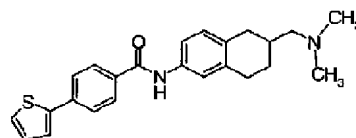
実験値: C, 74.39; H, 7.41; N, 9.82.

融点: 148-150 °C (結晶化溶媒: メタノール-水)

実施例34

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(2-チエニル)ベンズアミド

【化220】



実施例15で得た4-ブromo-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、2-チエニルボロン酸 (99.1 mg, 0.775 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(70mg)を白色粉末として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.41 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.45 (3H, m), 2.89 (3H, m), 7.11 (2H, m), 7.29-7.45 (4H, m), 7.71 (3H, m), 7.87 (2H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値 $C_{24}H_{26}N_2OS$ として

計算値: C, 73.81; H, 6.71; N, 7.17.

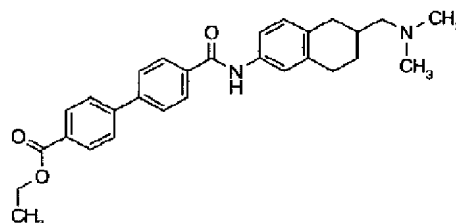
実験値: C, 73.49; H, 6.59; N, 7.14.

融点: 165-166 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジソプロピルエーテル)

【0250】実施例35

エチル 4'-[[[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アミノ]カルボニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート

【化221】



実施例15で得た4-ブromo-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)

メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、4-エトキシカルボニルフェニルボロン酸 (150 mg, 0.775 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(202 mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (4H, m), 1.95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.26-2.42 (3H, m), 2.89 (3H, m), 4.41 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.70 (4H, m), 7.80 (1H, s), 7.96 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.14 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ として

計算値: C, 76.29; H, 7.06; N, 6.14.

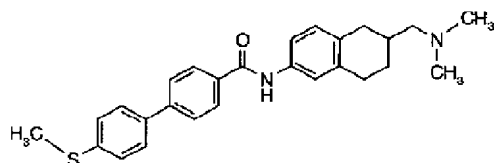
実験値: C, 76.25; H, 7.07; N, 6.09.

融点: 156-158 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例36

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-(メチルスルファニル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化222】



実施例15で得た4-ブromo-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (500 mg, 1.29 mmol)、4-メチルチオフェニルボロン酸 (260 mg, 1.55 mmol)を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物(360 mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.26-2.42 (3H, m), 2.53 (3H, s), 2.94 (3H, m), 7.09 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.29-7.36 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.56 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.78 (1H, m), 7.92 (2H, d, $J=9.0$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{OS} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 74.69; H, 7.04; N, 6.45.

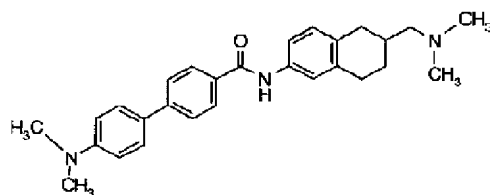
実験値: C, 74.63; H, 7.03; N, 6.11.

融点: 178-180 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0251】実施例37

4'-(N,N-ジメチルアミノ)-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化223】



実施例33で得た4'-アミノ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (150 mg, 0.375 mmol)、パラホルムアルデヒド (45.1 mg, 1.50 mmol)をメタノール (1 ml)とテトラヒドロフラン (1 ml)の混合液に懸濁させ、シアノヒドロほう酸ナトリウム (94.4 mg, 1.50 mmol)を加え、40 $^{\circ}\text{C}$ で18時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下除去した。残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル)にて精製後、イソプロピルエーテルで粉末化し表題化合物 (13 mg)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.32 (1H, m), 1.90 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.15-2.35 (3H, m), 2.77 (3H, m), 2.97 (6H, s), 6.82 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.53 (1H, s), 7.63 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.74 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.98 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 10.04 (1H, s).

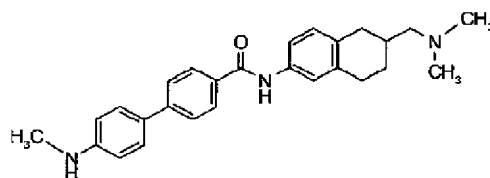
FABMS (pos) 428.2 [M+H] $^{+}$

融点: 212-213 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例38

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-(メチルアミノ)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化224】



実施例33で得た4'-アミノ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (150 mg, 0.375 mmol)、パラホルムアルデヒド (15.0 mg, 0.50 mmol)、シアノヒドロほう酸ナトリウム (31.5 mg, 0.50 mmol)を用い、実施例37と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.32 (1H, m), 1.89 (2H, m), 2.15 (6H, s), 2.15-2.31 (3H, m), 2.72 (7H, m), 5.94 (1H, m), 6.64 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.49 (4H, m), 7.70 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.97 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 10.02 (1H, s).

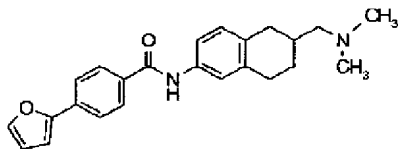
FABMS(pos) 414.3[M+H]⁺

融点: 163-165 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0252】実施例39

N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(2-フリル)ベンズアミド

【化225】



実施例15で得た4-ブロモ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド (250 mg, 0.645 mmol)、2-フリルボロン酸 (86.7 mg, 0.775 mmol) を用い、実施例16と同様の方法で表題化合物 (67 mg) を白色粉末として得た。

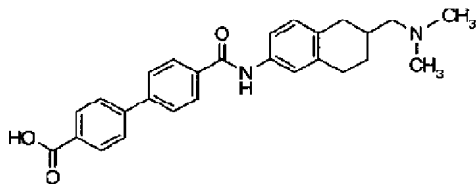
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.40 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.25-2.45 (3H, m), 2.88 (3H, m), 7.08 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.26 (4H, m), 7.41 (1H, m), 7.60-7.74 (5H, m).

FABMS(pos) 375.2[M+H]⁺

実施例40

4'-[[[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アミノ]カルボニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸

【化226】



実施例35で得たエチル4'-[[[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]アミノ]カルボニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシレート (100 mg, 0.219 mmol) をエタノール (3 ml) と水 (0.5 ml) の混合溶液に溶解し、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (0.329 ml) を室温で加え、90 °Cで5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、水を加えた後1 N塩酸 (0.329 ml) を加えて攪拌した。析出した粗生成物を濾取し水洗し、表題化合物 (89 mg) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.34 (1H, m), 1.91 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.24-2.30 (3H, m), 2.81 (3H, m), 7.05 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (1H, s), 7.89 (4H, m), 8.07 (4H, m), 10.18 (1H, s).

元素分析値 C₂₇H₂₈N₂O₃ · 2H₂Oとして

計算値: C, 69.81; H, 6.94; N, 6.03.

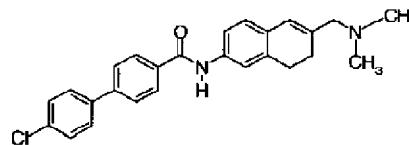
実験値: C, 69.57; H, 7.01; N, 5.93.

融点: 143 °C (分解) (結晶化溶媒: 水)

【0253】実施例41

4'-クロロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化227】



1) 文献既知の方法 (ジャーナル オブ オーガニックケミストリー 27, 70(1962)) に従って合成した6-アセトアミド-1-テトラロン (5.0 g, 0.0246 mol) をDMFジエチルアセタール50mlに溶解し110 °Cで2時間攪拌した。析出物を濾取し、酢酸エチルで洗浄し6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロン (4.98 g) を黄色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.79-2.83 (2H, m), 2.88-2.92 (2H, m), 3.11 (6H, s), 7.14-7.17 (1H, m), 7.68 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.96 (1H, s).

融点: 207-210 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

2) 得られた6-アセトアミド-2-(N,N-ジメチルアミノメチリデン)-1-テトラロン (4.50 g, 0.0173 mol) をメタノール (50 ml) に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (6.56 g, 0.173 mol) を加え、2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残渣にテトラヒドロフラン30ml, 2N塩酸30mlを加え16時間加熱還流した。反応液を濃縮し、酢酸エチル、2 N水酸化ナトリウム水溶液を加えて抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル:n-ヘキサン=30:70) にて精製し、6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン (1.60 g) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.23 (6H, s), 2.28 (2H, t, J=8.4 Hz), 2.74 (2H, t, J=8.4 Hz), 2.95 (2H, s), 3.57-3.72 (2H, m), 6.25 (1H, s), 6.46-6.48 (2H, m), 6.83 (1H, d, J=8.7 Hz).

3) 得られた6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン (1.00 g, 0.005 mol)、4'-クロロビフェニルカルボン酸 (2.31 g, 0.01 mol) を用い、実施例1と同様の方法で表題化合物 (1.12 g) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.25 (6H, s), 2.34 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.99 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.39 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.7), 7.48 (1H, s), 7.56 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値 $C_{26}H_{25}ClN_2O$ として

計算値: C, 74.90; H, 6.04; N, 6.72.

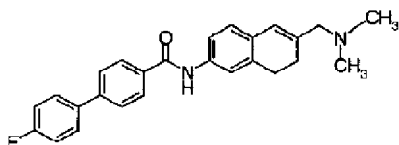
実験値: C, 74.64; H, 6.14; N, 6.56.

融点: 204-207 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0254】実施例42

4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化228】



実施例41の2)で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン (936 mg, 4.62 mmol)、4-フルオロビフェニルカルボン酸 (1.00g, 4.62 mmol)を用い、実施例1と同様の方法で表題化合物(990 mg)を白色粉末として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.25 (6H, s), 2.34 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.85 (2H, t, J=8.1Hz), 2.99 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=8.1Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.38-7.41 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.56-7.61 (2H, m), 7.65 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.80 (1H, s), 7.93 (2H, d, J=8.5Hz).

元素分析値 $C_{26}H_{25}FN_2O$ として

計算値: C, 77.97; H, 6.29; N, 6.99.

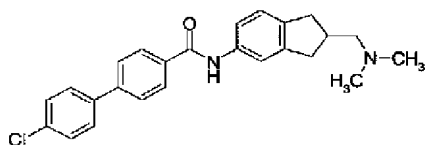
実験値: C, 77.90; H, 6.23; N, 6.58.

融点: 190-193 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)'

【0255】実施例43

4'-クロロ-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化229】



参考例48で得たN-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]アセトアミド (48.9mg, 0.210mmol)に濃塩酸 (1ml)を加え、110°Cで2時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残さに酢酸エチルを加え、炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物 (30mg)を得た。

1H NMR ($DMSO-d_6$) δ : 2.16 (6H, s), 2.22 (2H, d, J

= 6.7 Hz), 2.61 (4H, m), 2.97 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.17 (1H, s).

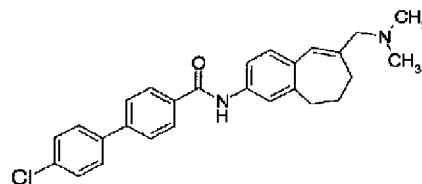
FAB(pos) 405.1 $[M+H]^+$

融点: 192-194°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例44

4'-クロロ-N-[8-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-3-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化230】



参考例50で得た8-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-3-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

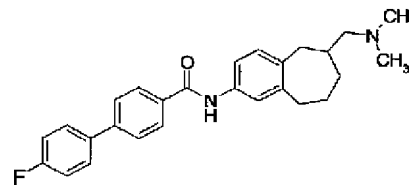
1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.96-2.10 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.39 (2H, t, J = 6.4Hz), 2.79-2.85 (2H, m), 2.96 (2H, s), 6.40 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.40-7.52 (4H, m), 7.56 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.81 (1H, s), 7.94 (2H, d, J = 8.1 Hz).

融点: 183-185°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

【0256】実施例45

4'-フルオロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化231】



参考例51で得た6-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.40-1.68 (3H, m), 1.85-2.20 (10H, m), 2.55-2.92 (4H, m), 7.13-7.20 (3H, m), 7.35-7.43 (2H, m), 7.56-7.67 (4H, m), 7.77 (1H, s), 7.93 (2H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値 $C_{27}H_{29}FN_2O$ として

計算値: C, 77.85; H, 7.02; N, 6.73.

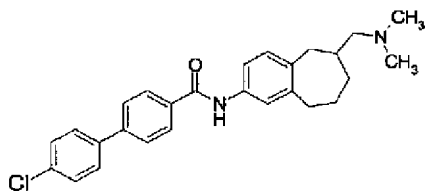
実験値: C, 78.18; H, 7.09; N, 6.74.

融点: 167-169°C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

実施例46

4'-クロロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化232】



参考例51で得た6-[(ジメチルアミノ)メチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテン-2-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.67 (3H, m), 1.85-2.20 (10H, m), 2.55-2.92 (4H, m), 7.15 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.35-7.46 (4H, m), 7.56 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}$ として

計算値: C, 74.90; H, 6.75; N, 6.47.

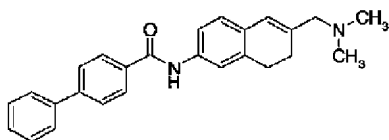
実験値: C, 74.77; H, 6.65; N, 6.43.

融点: 173-175°C (結晶化溶媒: ジエチルエーテル)

【0257】実施例47

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフトレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化233】



実施例41の2)で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフトレニルアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (6H, s), 2.33 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 2.84 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 2.98 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.32-7.94 (12H, m).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ として

計算値: C, 81.64; H, 6.85; N, 7.32.

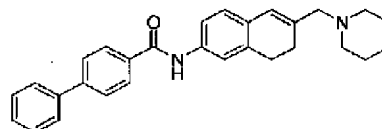
実験値: C, 81.65; H, 6.79; N, 6.91.

融点: 173-175 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例48

N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフトレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化234】



参考例52で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフトレニルアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

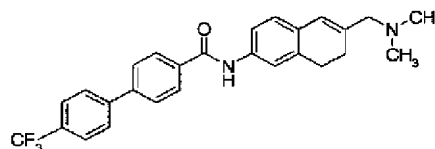
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46-1.59 (6H, m), 2.31-2.36 (6H, m), 2.84 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.02 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.37-7.50 (4H, m), 7.63 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.71 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

融点: 156-158 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0258】実施例49

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフトレニル]-4'-トリフルオロメチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化235】



実施例41の2)で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフトレニルアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

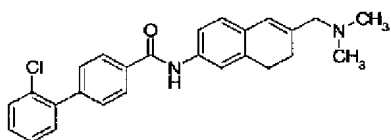
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (6H, s), 2.34 (d, $J = 5.1$ Hz), 2.86 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 2.99 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.04 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.49 (1H, s), 7.70-7.79 (6H, m), 7.87 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点: 214-216 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例50

2'-クロロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフトレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化236】



実施例41の2)で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (6H, s), 2.34 (d, $J = 5.1$ Hz), 2.85 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 3.00 (2H, s), 6.34 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.31-7.57 (8H, m), 7.85 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$ として

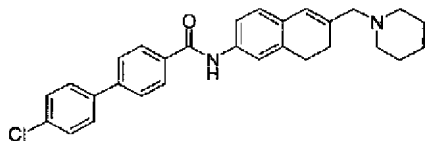
計算値: C, 74.90; H, 6.04; N, 6.72

実験値: C, 74.49; H, 5.65; N, 6.06.

融点: 145-147 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル- n-ヘキサン)

【0259】実施例51

4'-クロロ-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド
【化237】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (225 mg)、ピペリジン (0.16 ml)とジイソプロピルエチルアミン (0.282 ml)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (5 ml)を室温で15時間攪拌した後、120°Cで2時間加熱した。反応液を濃縮して得られた残さを水-酢酸エチルに溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: テトラヒドロフラン:n-ヘキサン=1:5) にて精製し、テトラヒドロフラン-n-ヘキサンから結晶化して表題化合物 (110 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.61 (6H, m), 2.30-2.36 (6H, m), 2.83 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.02 (2H, s), 6.33 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.36-7.49 (4H, m), 7.55 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.93 (2

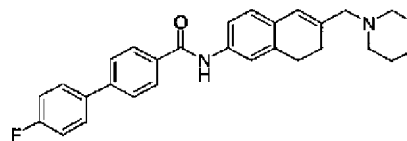
H, d, $J = 8.1$ Hz).

融点: 209-211 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例52

4'-フルオロ-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化238】



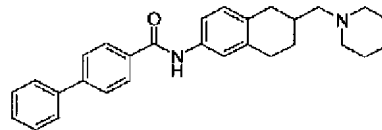
参考例52で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45-1.58 (6H, m), 2.29-2.37 (6H, m), 2.82 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.01 (2H, s), 6.33 (1H, s), 6.98-7.93 (12H, m).

融点: 190-192 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0260】実施例53

N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド
【化239】



参考例53で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

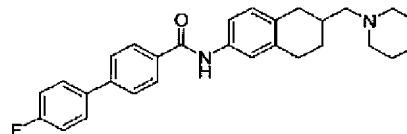
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37-1.60 (8H, m), 1.96-2.00 (2H, m), 2.24-2.44 (5H, m), 2.82-2.93 (3H, m), 7.09 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.30-7.33 (1H, m), 7.38-7.65 (6H, m), 7.70 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.76 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点: 161-162 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例54

4'-フルオロ-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化240】



参考例53で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36-1.52 (8H, m), 2.29-2.31 (2H, m), 2.24-2.45 (6H, m), 2.82-2.93 (3H, m), 7.08-7.33 (4H, m), 7.44 (1H, s), 7.57-7.66 (4H, m), 7.74 (1H, s), 7.92 (2H, J = 8.1 Hz).

元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}$ として

計算値: C, 78.70; H, 7.08; N, 6.33.

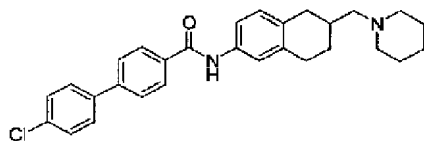
実験値: C, 78.40; H, 7.09; N, 6.09.

融点: 179-181 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

【0261】実施例55

4'-クロロ-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化241】



参考例53で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

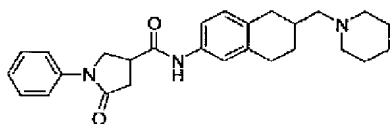
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25-1.71 (8H, m), 1.95-2.00 (2H, m), 2.25-2.45 (6H, m), 2.83-2.93 (3H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.30-7.32 (1H, m), 7.43-7.45 (3H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8.1 Hz).

融点: 202-203 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例56

5-オキソ-1-フェニル-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-3-ピロリジンカルボキサミド

【化242】



参考例53で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03-3.33 (22H, m), 3.97 (1H, t, J = 8.4 Hz), 4.21 (1H, dd, J = 6.8, 7.1 Hz), 6.91-7.63 (9H, m).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$ として

計算値: C, 75.14; H, 7.71; N, 9.74.

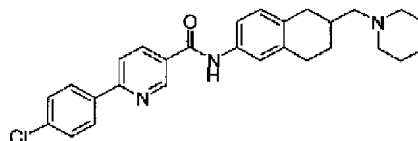
実験値: C, 75.01; H, 7.33; N, 9.43.

融点: 162-164 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

【0262】実施例57

6-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

【化243】



参考例53で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

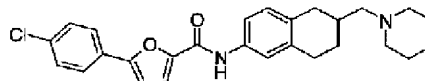
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30-2.40 (16H, m), 2.82-2.92 (3H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.26-7.48 (4H, m), 7.80 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 9.11 (1H, s).

融点: 193-195 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例58

5-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-フラミド

【化244】



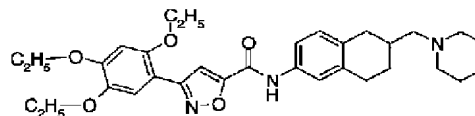
参考例53で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23-1.61 (7H, m), 1.96-2.00 (2H, m), 2.24-2.43 (7H, m), 2.80-2.92 (3H, m), 6.75 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.32-7.42 (4H, m), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.32 (1H, s).

【0263】実施例59

N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-3-(2,4,5-トリエトキシフェニル)-5-イソキサゾールカルボキサミド

【化245】



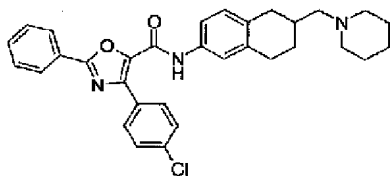
参考例53で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42-1.60 (18H, m), 1.97-2.36 (7H, m), 2.80-2.95 (3H, m), 4.06-4.18 (6H, m), 6.58 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.44 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.55 (1H, s), 8.16 (1H, s).

実施例60

4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド

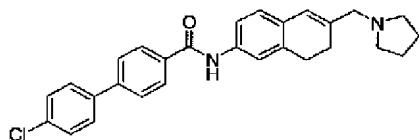
【化246】



参考例53で得た6-(1-ピペリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.58 (7H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.22-2.35 (7H, m), 2.70-2.95 (3H, m), 7.06 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.25-7.51 (7H, m), 8.04-8.32 (5H, m).

【0264】実施例61

4'-クロロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド
 【化247】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

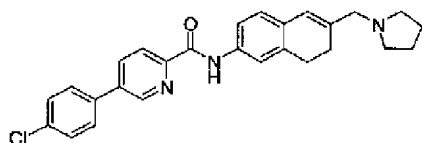
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83 (4H, s), 2.35 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.52 (4H, s), 2.84 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.18 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.39-7.56 (6H, m), 7.66 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.82 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 7.5$ Hz).

融点: 185-187 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例62

5-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-2-ピリジンカルボキサミド

【化248】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うこと

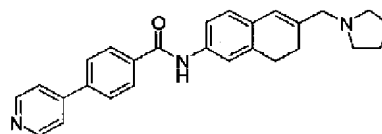
により、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 (6H, s), 2.37 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.52 (4H, s), 2.87 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.18 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.48-7.61 (6H, m), 8.04 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.78 (1H, s), 9.95 (1H, s).

【0265】実施例63

4-(4-ピロリジニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド

【化249】



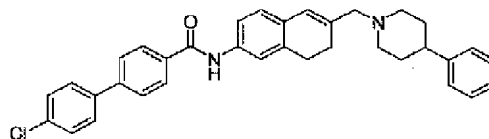
参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79-1.83 (6H, m), 2.35 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.53 (4H, s), 2.73 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.18 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.48 (1H, s), 7.71-7.78 (4H, m), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.32 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

実施例64

4'-クロロ-N-[6-[(4-フェニル-1-ピペリジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化250】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

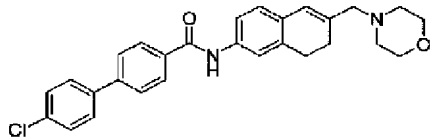
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.83-2.10 (6H, m), 2.37 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.47-2.54 (1H, m), 2.86 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.03-3.10 (2H, m), 3.10 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.19-7.57 (11H, m), 7.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点: 228-230 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0266】実施例65

4'-クロロ-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化251】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

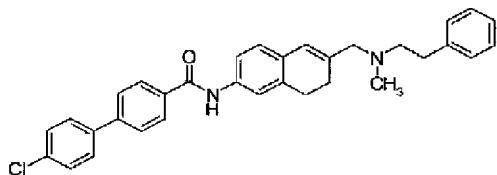
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.45 (4H, s), 2.84 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.06 (2H, s), 3.73 (4H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.36-7.57 (6H, m), 7.67 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点: 194-196 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例66

4'-クロロ-N-[6-[(メチル(2-フェニルエチル)アミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化252】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

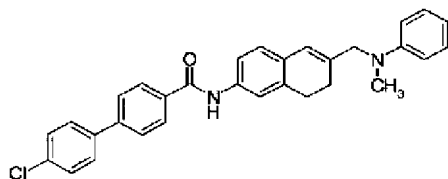
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25-2.32 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.60-2.66 (2H, m), 2.77-2.83 (4H, m), 3.10 (2H, s), 6.32 (1H, s), 6.93-7.95 (16H, m).

融点: 173-175 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0267】実施例67

4'-クロロ-N-[6-[(メチルアニリノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化253】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボ

キサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

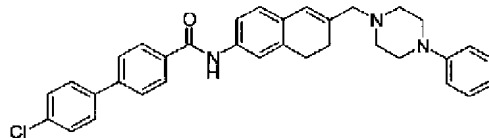
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20-2.30 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.85-2.90 (2H, m), 3.00 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.74-7.95 (14H, m).

融点: 177-179 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例68

4'-クロロ-N-[6-[(4-フェニル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化254】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

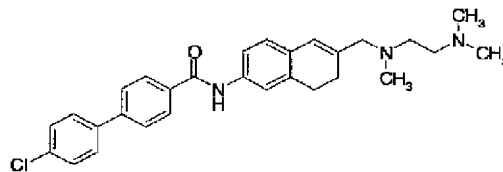
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.37 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.62 (4H, s), 2.86 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.13 (2H, s), 3.22 (4H, s), 6.39 (1H, s), 6.85-7.95 (16H, m).

融点: 228-230 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0268】実施例69

4'-クロロ-N-[6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化255】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

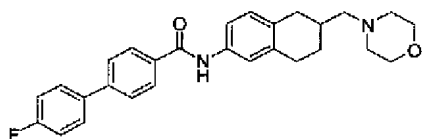
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (6H, s), 2.26 (3H, s), 2.33 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.44-2.50 (4H, m), 2.84 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.07 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.37-7.57 (6H, m), 7.67 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.80 (1H, s),

7.94 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).
融点: 156-158 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例70

4'-フルオロ-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化256】



参考例57で得た6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

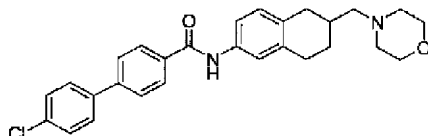
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.50 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.29-2.45 (7H, m), 2.80-2.92 (3H, m), 3.72-3.75 (4H, m), 7.07-7.33 (4H, m), 7.46 (1H, s), 7.56-7.66 (4H, m), 7.78 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

融点: 188-190 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

【0269】実施例71

4'-クロロ-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化257】



参考例57で得た6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

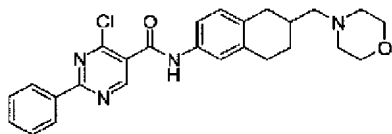
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.50 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.32-2.45 (7H, m), 2.80-2.90 (3H, m), 3.70-3.80 (4H, m), 7.10-7.92 (12H, m).

融点: 216-218 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例72

4-クロロ-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-フェニル-5-ピリミジンカルボキサミド

【化258】



参考例57で得た6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-

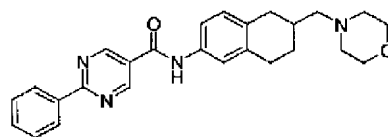
テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.50 (1H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.29-2.45 (7H, m), 2.80-2.95 (3H, m), 3.73 (4H, t, $J = 4.5$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.42 (1H, s), 7.49-7.56 (3H, m), 8.25 (1H, s), 8.48 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 9.20 (1H, s)

【0270】実施例73

N-[6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-フェニル-5-ピリミジンカルボキサミド

【化259】



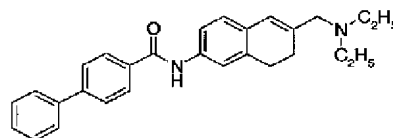
実施例72で得た4-クロロ-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-フェニル-5-ピリミジンカルボキサミドを用いて、参考例48と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.30 (1H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.28-2.44 (7H, m), 2.80-2.90 (3H, m), 3.73 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.51-7.53 (3H, m), 8.00 (1H, s), 8.50 (2H, dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz), 9.21 (2H, s)

実施例74

N-[6-[(ジエチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化260】



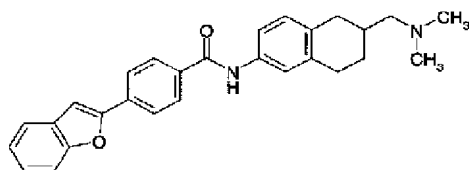
参考例58で得たN-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.33 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 2.53 (4H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.84 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.11 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.37-7.50 (5H, m), 7.63 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.71 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点: 153-155 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0271】実施例75

4-(2-ベンゾ[b]フラニル)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド
【化261】



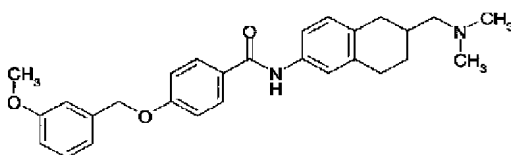
6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点: 192-194 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテル)

実施例76

4-(3-メトキシベンジルオキシ)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化262】



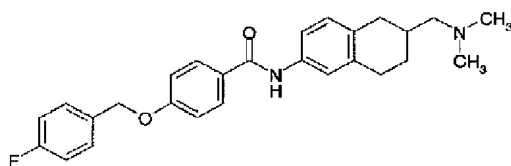
6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点: 102-104 °C (結晶化溶媒: イソプロピルエーテル)

【0272】実施例77

4-(4-フルオロベンジルオキシ)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化263】



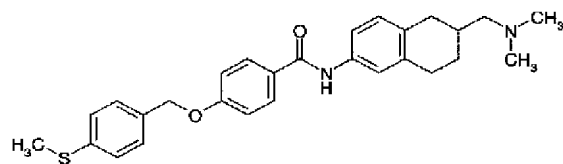
6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点: 165-167 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-ヘキサン)

実施例78

4-[4-(メチルスルファニル)ベンジルオキシ]-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化264】



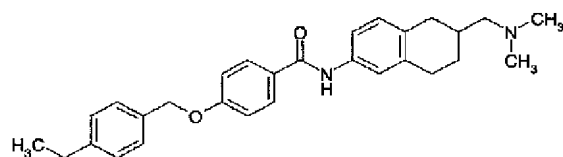
6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点: 162-163 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-ヘキサン)

【0273】実施例79

4-(4-エチルベンジルオキシ)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化265】



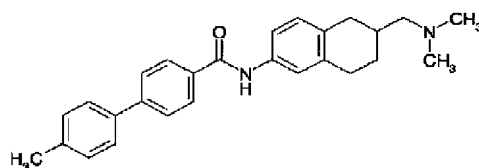
6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点: 120-122 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテル)

実施例80

(4'-メチルビフェニル-4-イル)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化266】



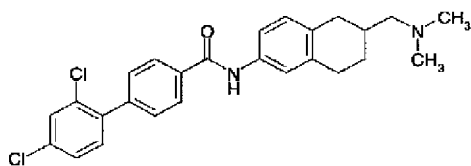
6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点: 181-182 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン)

【0274】実施例81

(2',4'-ジクロロビフェニル-4-イル)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化267】



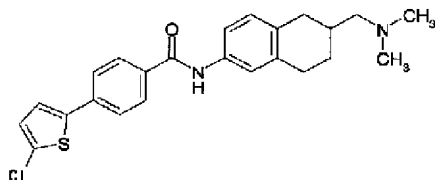
6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルトetraリン塩酸塩を用いて、実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点：188-189 °C (結晶化溶媒：テトラヒドロフラン-ヘキサン)

実施例82

4-(5-クロロ-2-チエニル)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]ベンズアミド

【化268】



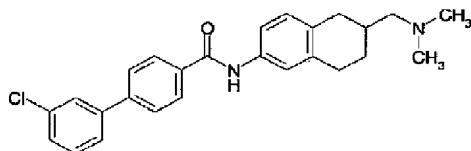
6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルトetraリン塩酸塩を用いて、実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点：167-169 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル-ヘキサン)

【0275】実施例83

(3'-クロロビフェニル-4-イル)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化269】



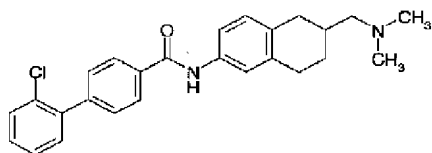
6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルトetraリン塩酸塩を用いて、実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点：138-139 °C (結晶化溶媒：テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテル)

実施例84

(2'-クロロビフェニル-4-イル)-N-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-テトラリニル]カルボキサミド

【化270】



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルトetraリン

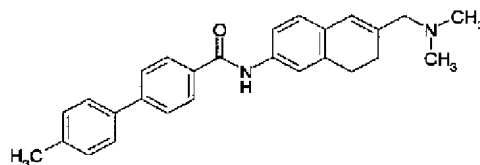
ン塩酸塩を用いて、実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

融点：176-177 °C (結晶化溶媒：テトラヒドロフラン-ヘキサン)

【0276】実施例85

4'-メチル-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化271】



実施例41の2)で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.25 (6H, s), 2.33 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.41 (3H, s), 2.84 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.98 (2H, s), 6.33 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (1H, s), 7.52 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.84 (1H, s), 7.91 (2H, d, J = 8.1 Hz).

元素分析値 C₂₇H₂₈N₂Oとして

計算値: C, 81.78; H, 7.12; N, 7.06

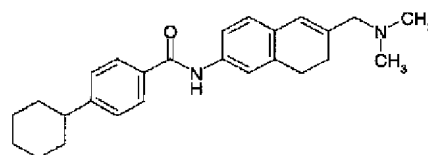
実験値: C, 81.51; H, 7.22; N, 6.93

融点: 195-196 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例86

4-シクロヘキシル-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド

【化272】



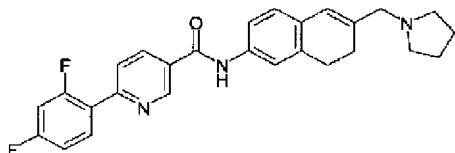
実施例41の2)で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20-1.52 (4H, m), 1.71-1.96 (6H, m), 2.25 (6H, s), 2.33 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.50-2.62 (1H, m), 2.84 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.99 (2H, s), 6.33 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.46 (1H, brs), 7.75 (1H, s), 7.78 (2H, d, J = 8.1 Hz).

融点: 179-181 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0277】実施例87

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[6-[(1-ピロリジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド
【化273】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.81 (4H, m), 2.37 (2H, t, J = 8.1 Hz), 2.54 (4H, m), 2.86 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.18 (2H, s), 6.37 (1H, s), 6.93 (1H, m), 7.04 (2H, m), 7.38 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.91 (1H, m), 8.13 (1H, m), 8.24 (1H, m), 9.16 (1H, s).

元素分析値 C₂₇H₂₆F₂N₃Oとして

計算値: C, 72.79; H, 5.66; N, 9.43

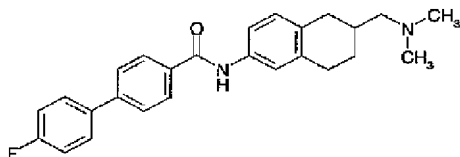
実験値: C, 72.65; H, 5.52; N, 9.73

融点: 169-170 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例88

4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化274】



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.25-2.45 (3H, m), 2.36 (6H, s), 2.85-2.94 (3H, m), 7.13 (3H, m), 7.30 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.59 (2H, m), 7.65 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.74 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8.1 Hz).

元素分析値 C₂₆H₂₇N₂Oとして

計算値: C, 77.58; H, 6.76; N, 6.96

実験値: C, 77.72; H, 6.49; N, 6.79

融点: 184-186 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0278】実施例89

(+)-4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド および(-)-4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

実施例88で得た4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (2.00g) をキラルカラム (ダイセル社CHIRALCEL OD 50mmD×500mL; 移動相 n-ヘキサン:エタノール=85:15) を用いた分取HPLCにて光学分割を行い、(+)-体 (1.00g; 99.8%ee)、および(-)-体 (0.89g; >99.9%ee) を粉末として得た。得られた粉末を、それぞれ酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより再結晶して、表題化合物の(+)-体 (855mg) および(-)-体 (754mg) を得た。両化合物の比旋光度は以下のとおりである。

(+)-4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

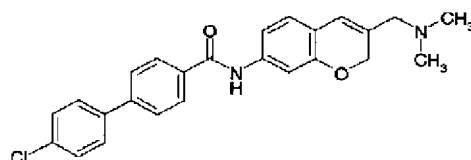
比旋光度: [α]_D²⁰ = +50.8° C=0.494% (メタノール)

(-)-4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

比旋光度: [α]_D²⁰ = -51.2° C=0.492% (メタノール)

実施例90

4'-クロロ-N-[3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド
【化275】



参考例59で得た3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.23 (6H, s), 2.97 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.74 (1H, brs), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz).

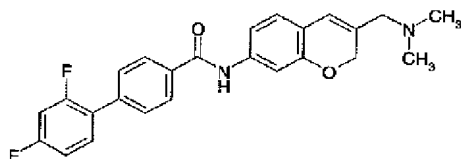
融点: 199-208 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

ーテル)

【0279】実施例91

2',4'-ジフルオロ-N-[3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化276】



参考例59で得た3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

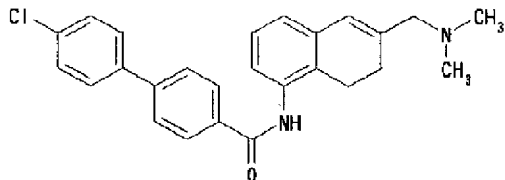
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.23 (6H, s), 2.97 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.29 (1H, s), 6.80-7.10 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.40-7.50 (1H, m), 7.62 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.76 (1H, brs), 7.92 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点: 200-204 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0280】実施例92

4'-クロロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-1-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化277】



参考例60で得られた6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-1-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様にして表題化合物を得た。

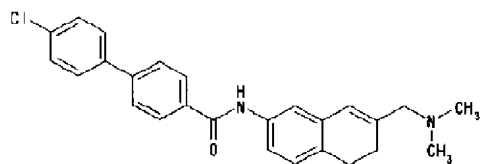
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (6H, s), 2.36 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.80 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.00 (2H, s), 6.38 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.21 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.45 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.56 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.61 (2H, m), 7.68 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.97 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

融点: 193-195 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例93

4'-クロロ-N-[7-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化278】



参考例61で得られた7-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の方法により表題化合物を白色粉末として得た。

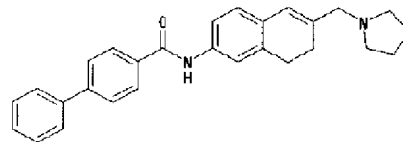
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (6H, s), 2.34 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.82 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.00 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.11 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.38 (1H, s), 7.44 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.56 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.66 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.78 (1H, brs), 7.97 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

融点: 167-169 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0281】実施例94

N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化279】



参考例54で得られた6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様にして表題化合物を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75-1.90 (4H, m), 2.34 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.45-2.60 (4H, m), 2.85 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.18 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.27-7.55 (5H, m), 7.63 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.70 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.82 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.1$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$ として

計算値: C, 82.32; H, 6.91; N, 6.86.

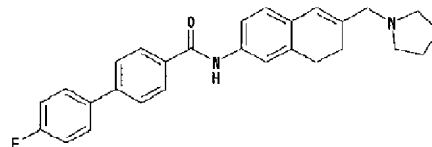
実験値: C, 81.99; H, 6.69; N, 6.91.

融点: 176-177 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例95

4'-フルオロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化280】



参考例54で得られた6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様にして表題化合物を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75-1.90 (4H, m), 2.35 (2H, t, $J=8.2$ Hz), 2.45-2.60 (4H, m), 2.84 (2H, t, $J=8.2$ Hz), 3.18 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.16 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.48 (1H, brs), 7.56-7.61 (2H, m), 7.64 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}$ として

計算値: C, 78.85; H, 6.38; N, 6.57.

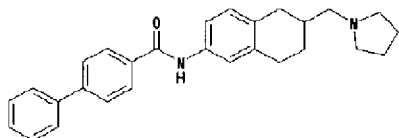
実験値: C, 78.75; H, 6.39; N, 6.45.

融点: 189-192 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0282】実施例96

N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化281】



参考例55で得られた6-(1-ピロリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.50 (1H, m), 1.80 (4H, m), 1.80-2.10 (1H, m), 1.80-2.20 (8H, m), 3.30-4.00 (3H, m), 7.29 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.30-7.55 (4H, m), 6.43 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 7.70 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$ として

計算値: C, 81.91; H, 7.37; N, 6.82.

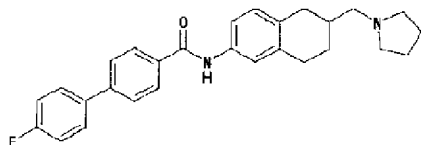
実験値: C, 81.53; H, 7.25; N, 6.86.

融点: 144-146 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例97

4'-フルオロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化282】



参考例55で得られた6-(1-ピロリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.50 (1H, m), 1.80 (4H, m), 1.80-2.10 (1H, m), 1.80-2.20 (8H, m), 3.30-4.00 (3H, m), 7.08 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.15 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.44 (1H, brs), 7.56-7.61 (2H, m), 7.62 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=8.1$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}$ として

計算値: C, 78.48; H, 6.82; N, 6.54.

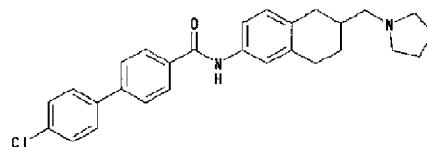
実験値: C, 78.18; H, 6.60; N, 6.60.

融点: 185-189 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0283】実施例98

4'-クロロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化283】



参考例55で得られた6-(1-ピロリジニルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.50 (1H, m), 1.80 (4H, m), 1.80-2.10 (1H, m), 1.80-2.20 (8H, m), 3.30-4.00 (3H, m), 7.08 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.45 (1H, s), 7.54 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.64 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}$ として

計算値: C, 75.57; H, 6.57; N, 6.30.

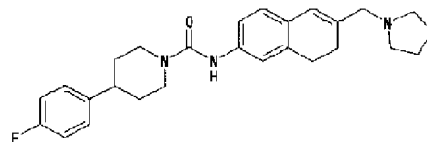
実験値: C, 75.26; H, 6.68; N, 6.15.

融点: 206-209 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例99

4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-5,6,7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル]-1-ピロリジンカルボキサミド

【化284】



参考例54で得られた6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 50mg (0.22mmol)、ピロリジン 35mg (0.44mmol)をテトラヒドロフラン 3mlに溶解し、氷冷下、クロロ炭酸フェニル 38mg (0.24mol)を加えた。10分間攪拌後、反応液を濃縮し、残留物にジメチ

ルスルホキシド5mlを加えた。室温下、攪拌しながら4-フルオロフェニルピペリジン塩酸塩 57mg (0.26mmol)、4規定水酸化ナトリウム水溶液 0.066ml (0.26mmol)を加え、30分間攪拌した。酢酸エチル、水を加え抽出し、有機層を水洗後、濃縮し、残留物にジイソプロピルエーテルを加えた。晶出物をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン]-1-ピペリジンカルボキサミド 48mgを白色粉末として得た。

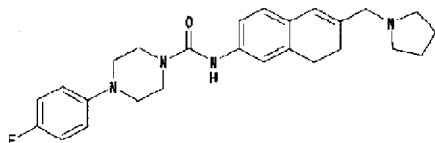
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-1.70 (2H, m), 1.79 (4H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.33 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.51 (4H, m), 2.60-2.70 (1H, m), 2.80 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.90-3.10 (2H, m), 3.16 (2H, s), 4.18-4.23 (2H, m), 6.32 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.92-7.09 (4H, m), 7.15-7.20 (3H, m).

融点: 182-185 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0284】実施例100

4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン]-1-ピペラジンカルボキサミド

【化285】



参考例54で得られた6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンと4-フルオロフェニルピペラジンをを用いて、実施例99と同様にして表題化合物を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (4H, m), 2.32 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.51 (4H, m), 2.80 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.13-3.16 (4H, m), 3.16 (2H, s), 3.63-3.66 (4H, m), 6.30 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.88-7.08 (6H, m), 7.19 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}$ として

計算値: C, 71.86; H, 7.19; N, 12.89.

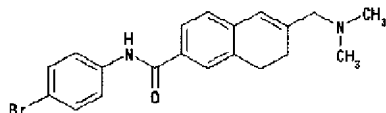
実験値: C, 71.68; H, 7.35; N, 12.65.

融点: 179-181 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0285】実施例101

N-(4-ブロモフェニル)-6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド

【化286】



1) 文献既知の方法 (シンセテック コミュニケーション

ズ, 23(21), 2965 (1993))により合成した6-シアノ-1-テトラロン 1.30g (7.59mmol)を、濃塩酸 10mlと酢酸 20mlの混合溶液に溶解し、120°Cで16時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に酢酸エチルと水を加えて抽出し、有機層を水洗後、濃縮し、残留物を酢酸エチル-n-ヘキサン(1:1)で洗浄して、5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸 1.10gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15-2.23 (2H, m), 2.70-2.75 (2H, m), 3.04-3.07 (2H, m), 8.01-8.03 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J=8.7$ Hz).

2) 1)で得られた5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸1.00g (5.26mmol)と4-ブロモアニリン 0.90g (5.26mmol)を用いて、実施例1と同様にしてN-(4-ブロモフェニル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド 1.21gを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.14-2.23 (2H, m), 2.69-2.73 (2H, m), 3.03-3.07 (2H, m), 7.48-7.58 (4H, m), 7.71 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J=8.1$ Hz).

3) 2)で得られたN-(4-ブロモフェニル)-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド 1.10g (3.19mmol)をジメチルホルムアミドジエチルアセタール 30mlに溶解し、4時間加熱還流した。晶出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄して、N-(4-ブロモフェニル)-6-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド 1.21gを黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.80-2.87 (4H, m), 3.07 (6H, m), 7.46-7.72 (7H, m), 7.91 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.53 (1H, s).

4) トリアセトキシヒドロほう酸ナトリウム 398mg (1.87mmol)を、氷冷下、酢酸40mlとテトラヒドロフラン 10mlの混合溶液に溶解し、3)で得られたN-(4-ブロモフェニル)-6-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド 500mg (1.25mmol)を加え、1時間攪拌した。反応液を室温下、減圧濃縮し、残留物に2-プロパノール 50mlを加え、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 142mg (3.75mmol)を加えた。2時間攪拌後、反応液を濃縮し、残留物に炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え分液し、有機層を濃縮した。残留物を酢酸 20mlと濃塩酸 20mlの混合溶液に溶解し、70°Cで5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に4規定水酸化ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え抽出し、有機層を水洗後、濃縮し、残留物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル)にて精製し、溶出物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、表題化合物 234mgを白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.26 (6H, s), 2.38 (2H, t, $J=8.$

1 Hz), 2.89 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.02 (2H, s), 6.42 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.61 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=6.7 Hz), 7.76 (1H, s).

元素分析値 $C_{20}H_{21}BrN_2O$ として

計算値: C, 62.35; H, 5.49; N, 7.27.

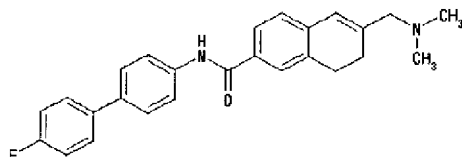
実験値: C, 61.98; H, 5.43; N, 7.07.

融点: 175-179 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0286】実施例102

6-[(ジメチルアミノ)メチル]-N-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド

【化287】



実施例101で得られたN-(4-ブロモフェニル)-6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンカルボキサミド 170mg (0.44mmol)と4-フルオロフェニルボロン酸 74mg (0.53mmol)を用いて、実施例16と同様の方法により、表題化合物 24mgを白色粉末として得た。

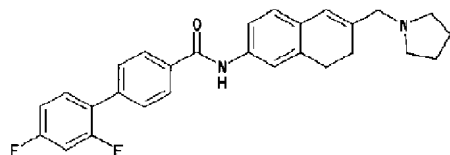
1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.27 (6H, s), 2.39 (2H, t, J=8.4 Hz), 2.91 (2H, t, J=8.4 Hz), 3.02 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.09-7.16 (3H, m), 7.52-7.73 (8H, m), 7.81 (1H, s).

融点: 200-204 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例103

2',4'-ジフルオロ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化288】



参考例54で得られた6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.75-1.90 (4H, m), 2.36 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.45-2.60 (4H, m), 2.85 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.18 (2H, s), 6.36 (1H, s), 6.92-7.03 (3H, m), 7.36-7.45 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=

8.4 Hz), 7.78 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値 $C_{28}H_{26}F_2N_2O$ として

計算値: C, 75.66; H, 5.90; N, 6.30.

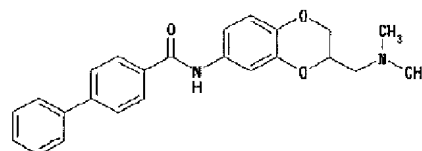
実験値: C, 75.36; H, 5.92; N, 6.10.

融点: 165-167 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0287】実施例104

N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化289】



参考例62で得られたN,N-ジメチル-N-[(7-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シン-2-イル)メチル]アミンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.33 (6H, s), 2.48-2.66 (2H, m), 3.93-3.99 (1H, m), 4.27-4.31 (2H, m), 6.86 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.03-7.07 (1H, m), 7.31-7.32 (1H, m), 7.37-7.49 (3H, m), 7.62 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.68 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.76 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値 $C_{24}H_{24}N_2O_3$ として

計算値: C, 74.21; H, 6.23; N, 7.21.

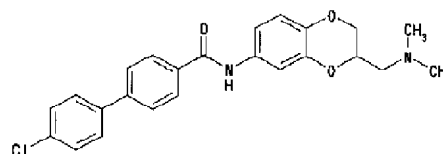
実験値: C, 74.17; H, 6.23; N, 7.01.

融点: 124-126 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例105

4'-クロロ-N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化290】



参考例62で得られたN,N-ジメチル-N-[(7-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シン-2-イル)メチル]アミンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.33 (6H, s), 2.50-2.67 (2H, m), 3.94-4.01 (1H, m), 4.28-4.31 (2H, m), 6.86 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.03-7.06 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.65 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.67 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=

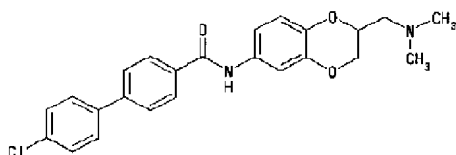
=8.1 Hz).

融点: 158-159 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0288】実施例106

4'-クロロ-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シシン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化291】



参考例63で得られたN,N-ジメチル-N-[(6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シシン-2-イル)メチル]アミンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.34 (6H, s), 2.46-2.67 (2H, m), 3.94-4.01 (1H, m), 4.28-4.34 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.02-7.05 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.70 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.1 Hz).

元素分析値 C₂₄H₂₃ClN₂O₃として

計算値: C, 68.16; H, 5.48; N, 6.62.

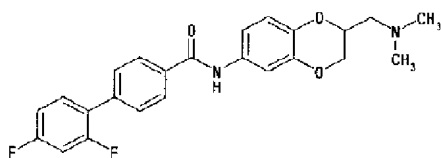
実験値: C, 68.09; H, 5.29; N, 6.57.

融点: 215-217 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例107

2',4'-ジフルオロ-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シシン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化292】



参考例63で得られたN,N-ジメチル-N-[(6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シシン-2-イル)メチル]アミンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.34 (6H, s), 2.50-2.63 (2H, m), 3.94-4.01 (1H, m), 4.28-4.34 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.91-7.03 (3H, m), 7.30 (1H, m), 7.40-7.50 (1H, m), 7.61 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.69 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.1 Hz).

元素分析値 C₂₄H₂₂F₂N₂O₃として

計算値: C, 67.91; H, 5.22; N, 6.60.

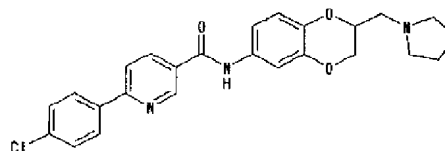
実験値: C, 67.75; H, 5.09; N, 6.48.

融点: 209-210 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0289】実施例108

6-(4-クロロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シシン-6-イル]ニコチンアミド

【化293】



参考例64で得られた1-[(6-アミノ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シシン-2-イル)メチル]ピロリジンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.81 (4H, m), 2.50-2.63 (4H, m), 2.75-2.77 (2H, m), 3.90-4.10 (1H, m), 4.30-4.36 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.00-7.10 (1H, m), 7.26 (1H, m), 7.48 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.72 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.01 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.20-8.25 (1H, m), 9.10 (1H, s).

元素分析値 C₂₅H₂₄ClN₃O₃として

計算値: C, 66.74; H, 5.38; N, 9.34.

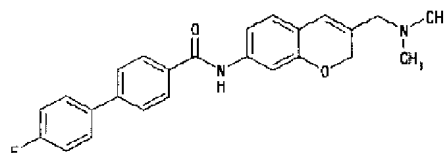
実験値: C, 66.66; H, 5.46; N, 9.11.

融点: 218-220 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例109

N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-イル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化294】



参考例59で得た3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.23 (6H, s), 2.97 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.96 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.13-7.22 (4H, m), 7.56-7.61 (2H, m), 7.65 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=8.4 Hz).

元素分析値 C₂₅H₂₃FN₂O₂として

計算値: C, 74.61; H, 5.76;

N, 6.96.

実験値: C, 74.35; H, 5.68;

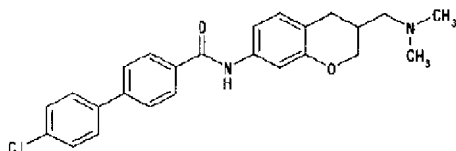
N, 6.74.

融点: 192-195 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0290】実施例110

4'-クロロ-N-[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化295】



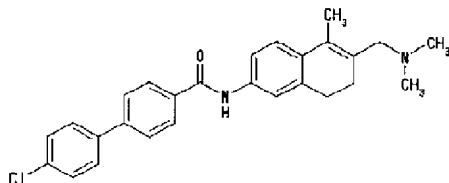
参考例65で得られたN-[(7-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-クロメン-3-イル)メチル]-N,Nジメチルアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.26 (6H, s), 2.27 (3H, m), 2.47-2.51 (1H, m), 2.83-2.89 (1H, m), 3.82-3.86 (1H, m), 4.28-4.32 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.44 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.56 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

実施例111

4'-クロロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-メチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-1-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化296】



参考例66で得られた6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-メチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09 (3H, s), 2.27 (6H, s), 2.31-2.37 (2H, m), 2.74-2.79 (2H, m), 3.08 (2H, s), 7.27-7.30 (1H, m), 7.44-7.48 (4H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.95 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$ として

計算値: C, 75.25; H, 6.31; N, 6.50.

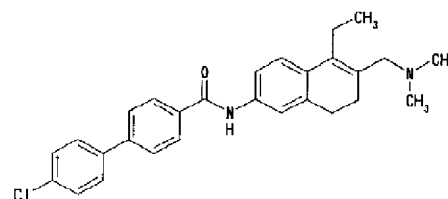
実験値: C, 74.86; H, 6.20; N, 6.42.

融点: 199-204 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0291】実施例112

4'-クロロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-エチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-1-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化297】



参考例67で得られた6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-エチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.09 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.27 (6H, s), 2.31-2.37 (2H, m), 2.60-2.63 (2H, m), 2.71-2.76 (2H, m), 3.08 (2H, s), 7.31 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.43-7.49 (4H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}$ として

計算値: C, 75.57; H, 6.57; N, 6.30.

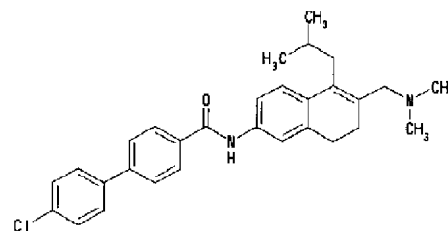
実験値: C, 75.41; H, 6.34; N, 6.23.

融点: 201-204 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例113

4'-クロロ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-イソブチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-1-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化298】



参考例68で得られた6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-イソブチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 1.73-1.78 (1H, m), 2.23 (6H, s), 2.34 (2H, m), 2.50 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 2.74 (2H, m), 3.13 (2H, s), 7.26-7.30 (1H, m), 7.45-7.48 (4H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}$ として

計算値: C, 76.17; H, 7.03; N, 5.92.

実験値: C, 75.91; H, 7.19; N, 5.72.

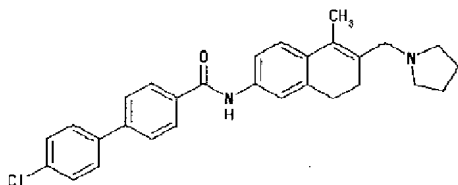
融点: 159-162 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0292】実施例114

4'-クロロ-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-

-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化299】



参考例69で得られた5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

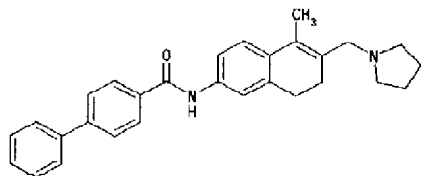
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.30-2.40 (2H, m), 2.54 (4H, m), 2.74-2.79 (2H, m), 3.28 (2H, s), 7.26-7.30 (1H, m), 7.45-7.48 (4H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.95 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

融点: 190-192 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例115

N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化300】



参考例69で得られた5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

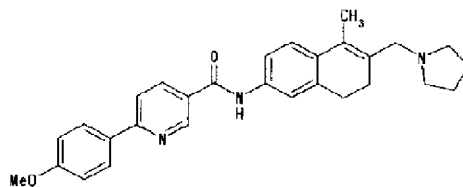
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.35-2.40 (2H, m), 2.53 (4H, m), 2.70-2.78 (2H, m), 3.28 (2H, s), 7.26-7.28 (1H, m), 7.40-7.50 (5H, m), 7.62 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 7.70 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.87 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

融点: 169-170 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0293】実施例116

6-(4-メトキシフェニル)-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

【化301】



参考例69で得られた5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78 (4H, m), 2.09 (3H, s), 2.35-2.40 (2H, m), 2.53 (4H, m), 2.70-2.77 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.88 (3H, s), 7.01 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.45-7.47 (2H, m), 7.75 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.95 (1H, s), 8.01 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 8.18-8.21 (1H, m), 9.09 (1H, m).

元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$ として

計算値: C, 76.79; H, 6.89; N, 9.26.

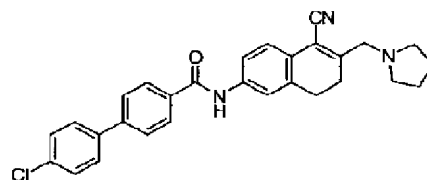
実験値: C, 76.46; H, 6.64; N, 9.09.

融点: 165-167 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例117

4'-クロロ-N-[5-シアノ-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化302】



参考例70で得られた6-アミノ-2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-1-ナフタレンカルボニトリルと4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.73 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.56 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.49 (2H, s), 7.32 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.56-7.87 (6H, m), 8.07 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 10.40 (1H, s).

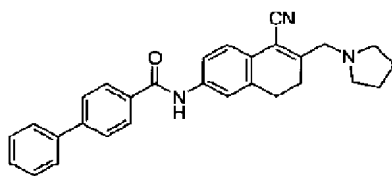
FABMS(pos) 468.2 [M+H]⁺

融点: 191-192 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0294】実施例118

N-[5-シアノ-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化303】



参考例70で得られた6-アミノ-2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-1-ナフタレンカルボニトリルと[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.81 (4H, m), 2.62 (6H, m), 2.88 (2H, m), 3.56 (2H, s), 7.41 (2H, m), 7.46 (3H, m), 7.64 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.73 (3H, m), 7.88 (1H, s), 7.95 (2H, d, J = 8.1 Hz).

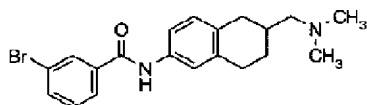
FABMS(pos) 434.2 [M+H] $^+$

融点: 168-170 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例119

3-ブロモ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド

【化304】



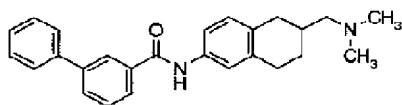
6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリンと3-ブロモ安息香酸を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.31 (1H, m), 1.89 (2H, m), 2.17 (6H, s), 2.17-2.35 (3H, m), 2.77 (3H, m), 7.04 (1H, d, J =8.4 Hz), 7.49 (3H, m), 7.79 (1H, d, J =8.1 Hz), 7.94 (1H, d, J =7.8 Hz), 8.13 (1H, s), 10.20 (1H, s).

【0295】実施例120

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

【化305】



実施例119で得られた3-ブロモ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミドとフェニル硼酸を用いて、実施例16と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.43 (1H, m), 2.02 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.81 (6H, s), 2.88 (3H, m), 3.09 (2H, m), 7.06 (1H, m), 7.42-7.65 (6H, m), 7.78-7.95 (4H, m), 8.22 (1H, s), 10.27 (1H,

s).

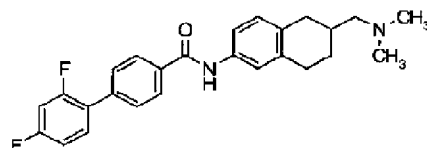
FABMS(pos) 385.2 [M+H] $^+$

融点: 145-148 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例121

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2',4'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化306】



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリンと2',4'-ジフルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

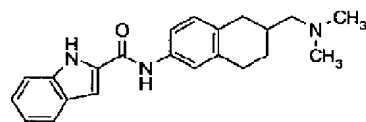
^1H NMR (CDCl $_3$) δ : 1.41 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.25 (6H, s), 2.23-2.30 (3H, m), 2.86 (3H, m), 6.96 (2H, m), 7.09 (1H, d, J =8.1 Hz), 7.30 (1H, m), 7.43 (2H, m), 7.61 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.93 (2H, m).

融点: 162-163 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0296】実施例122

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-1H-インドール-2-カルボキサミド

【化307】



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリンと1H-インドール-2-カルボン酸を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.32 (1H, m), 1.91 (2H, m), 2.16 (6H, s), 2.16-2.35 (3H, m), 2.78 (3H, m), 7.06 (2H, m), 7.21 (1H, m), 7.44 (4H, m), 7.66 (1H, d, J =8.1 Hz), 10.05 (1H, s), 11.68 (1H, s).

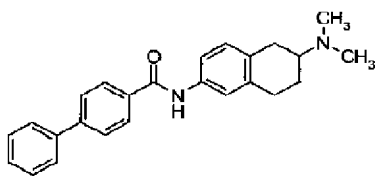
FABMS(pos) 348.2 [M+H] $^+$

融点: 190-192 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例123

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化308】



参考例72で得られたN-(6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (10mg, 0.029mmol)と、2規定ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 (0.146ml, 0.293mmol)を、酢酸-テトラヒドロフラン (1:1) 溶液 (0.5ml) に加え、50℃で15分間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (31mg, 0.146mmol) を加え、50℃で2時間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸ナトリウムを加え、塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナBのカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製して、表題化合物 (1.6mg) を得た。

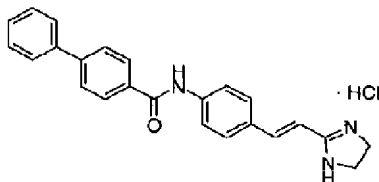
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.40 (6H, s), 2.78 (5H, m), 7.11 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.32-7.50 (5H, m), 7.62 (2H, m), 7.72 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.78 (1H, br), 7.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz)。

FABMS(pos) 371.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0297】実施例124

N-[4-[(E)-2-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)エテニル]フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

【化309】



参考例75で得られたN-[4-[(E)-2-シアノエテニル]フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (250mg, 0.771mmol) のエタノール懸濁液に、10.1N塩化水素-エタノール溶液 (30ml) を室温に加え、16時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、エタノールを再度加え、エチレンジアミン (0.155ml, 2.31mmol) を室温で加え、16時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて析出した粗生成物を、水とクロロホルムで洗浄した。これをメタノールに溶解し1N塩酸 (4ml) を加えた後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査に少量の水を加え、表題化合物 (124mg) を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, フリー塩基) δ : 3.33 (4H, m), 6.61 (1H, d, $J=16.8$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=16.8$ Hz), 7.52 (5H, m), 7.83 (6H, m), 8.07 (2H, d, $J=8.4$ Hz)

z)。

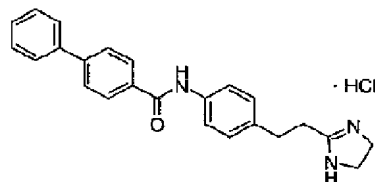
元素分析値 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として
計算値: C, 66.89; H, 5.85; N, 9.75。

実験値: C, 67.16; H, 6.10; N, 10.03。

実施例125

N-[4-2-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)エテニル]フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

【化310】



実施例124で得られたN-[4-[(E)-2-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)エテニル]フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩 (80mg, 0.198mmol) のメタノール懸濁液に、10% パラジウム-炭素 (200mg) を加え、水素雰囲気下60℃で2時間攪拌した。触媒をろ去した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残査にジエチルエーテルを加え、表題化合物 (52mg) を無色粉末として得た。

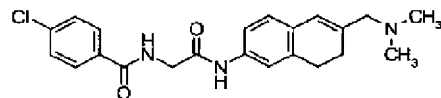
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.73-2.97 (4H, m), 3.37 (4H, s), 7.24 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.46 (3H, m), 7.76 (6H, m), 8.08 (2H, d, $J=8.4$ Hz)。

FABMS(pos) 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0298】実施例126

4-クロロ-N-[2-[[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アミノ]-2-オキソエチル]ベンズアミド

【化311】



実施例41の2)で得られた6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンと4-クロロベンゾイルグリシンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.18 (6H, s), 2.21 (2H, m), 2.71 (2H, m), 2.91 (2H, s), 4.05 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 6.30 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.36 (2H, m), 7.58 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.92 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.94 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 10.00 (1H, s)。

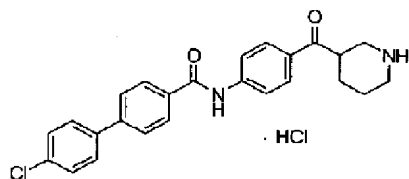
FABMS(pos) 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点: 168-171 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0299】実施例127

4'-クロロ-N-[4-(3-ピペリジニルカルボニル)フェニル]

【1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩
【化312】



1) 参考例77で得られたtert-ブチル 3-(4-アミノベンゾイル)-1-ピペリジンカルボキシレートと4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、tert-ブチル 3-[4-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]ベンゾイル]-1-ピペリジンカルボキシレートを得た。

FABMS(pos) 519.2 [M+H]⁺

2) 1) で得られたtert-ブチル 3-[4-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]ベンゾイル]-1-ピペリジンカルボキシレート (100mg, 0.193mmol) に4 規定塩化水素-酢酸エチル (1ml) を加え、1時間後に溶媒を減圧下留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、表題化合物 (73.3mg) を無色粉末として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.56 (1H, m), 1.82 (2H, m), 2.02 (1H, m), 2.89 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.33 (2H, m), 3.90 (1H, m), 7.58 (2H, d, J=8.1Hz), 7.81 (2H, d, J=8.1Hz), 7.88 (2H, d, J=8.1Hz), 8.03 (4H, m), 8.11 (2H, d, J=8.1Hz), 9.04 (2H, br), 10.73 (1H, s).

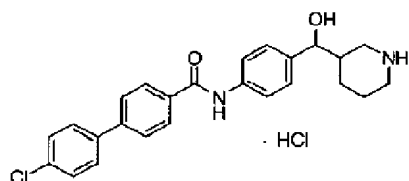
FABMS(pos) 419.2 [M+H]⁺

融点: 222-225 °C (分解)

【0300】実施例128

4'-クロロ-N-[4-(ヒドロキシ(3-ピペリジニル)メチル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

【化313】



参考例78で得られた tert-ブチル 3-[4-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]フェニル(ヒドロキシ)メチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (100mg, 0.192mmol) に4 規定塩化水素-酢酸エチル (1ml) を加え、1時間後に溶媒を減圧下留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、表題化合物 (79.8mg) を無色粉末として得た。

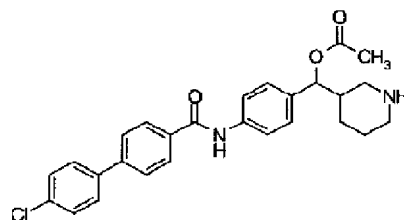
FABMSMS(pos) 421.2 [M+H]⁺

融点: 195 °C (分解)

実施例129

4-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]フェニル(3-ピペリジニル)メチル アセテート

【化314】



実施例128で得られたtert-ブチル 3-[4-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]フェニル(ヒドロキシ)メチル]-1-ピペリジンカルボキシレート (366mg, 0.702mmol) の酢酸溶液 (3.5ml) に濃硫酸 (0.0562ml) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、炭酸水素カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をアルミナBのカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル-メタノール=3:1) により精製して、ジイソプロピルエーテルで粉末とすることにより表題化合物 (210mg) を得た。

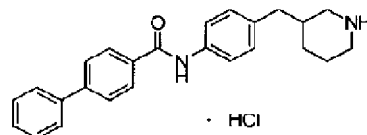
FABMS(pos) 403.2 [M+H]⁺

融点: 200-203 °C

【0301】実施例130

N-[4-(3-ピペリジニルメチル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

【化315】



参考例80で得られたtert-ブチル 3-[4-[(4'-ビフェニル)-4-イルカルボニル]アミノ]ベンジル]-1-ピペリジンカルボキシレート (100mg, 0.212mmol) に4 規定塩化水素-酢酸エチル (2ml) を加え、2時間後に溶媒を減圧下留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え、粉末にすることにより表題化合物 (79mg) を得た。

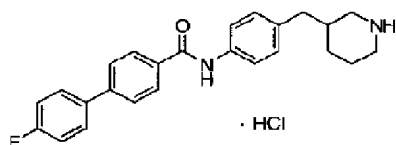
FABMS(pos) 371.3 [M+H]⁺

融点: 218-220 °C (分解)

実施例131

4'-フルオロ-N-[4-(3-ピペリジニルメチル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

【化316】



参考例81で得られたtert-ブチル 3-[4-[[4-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]ベンジル]-1-ピペリジンカルボキシレート (150mg, 0.307mmol) に4規定塩化水素-酢酸エチル (3ml) を加え、2時間後に溶媒を減圧下留去した。残査にジイソプロピルエーテルを加え、表題化合物 (115mg) を無色粉末として得た。

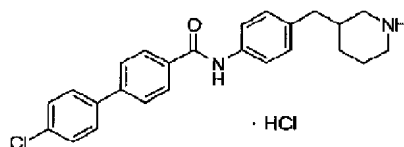
FABMS(pos) 389.3 [M+H]⁺

融点: 205 °C (分解)

【0302】実施例132

4'-クロロ-N-[4-(3-ピペリジニルメチル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

【化317】



参考例82で得られた tert-ブチル 3-[4-[[4-(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルボニル]アミノ]]ベンジル]-1-ピペリジンカルボキシレート (150mg, 0.297mmol) に4規定塩化水素-酢酸エチル (3ml) を加え、2時間後に溶媒を減圧下留去した。残査にジイソプロピルエーテルを加え、表題化合物 (73.3mg) を無色粉末として得た。

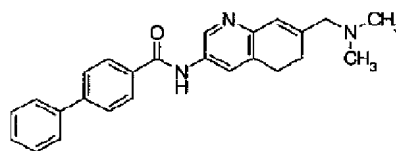
FABMS(pos) 405.2 [M+H]⁺

融点: 200 °C (分解)

実施例133

N-[7-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6-ジヒドロ-3-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化318】



参考例86で得られたN-[(3-アミノ-5,6-ジヒドロ-7-キノリニル)メチル]-N,N-ジメチルアミンと[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.16 (6H, s), 2.29 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.84 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.98 (2H, s), 6.40 (1H, s), 7.42 (1H, m), 7.51 (2H, m), 7.76 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.84 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.97 (1H, s), 8.06 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.65 (1H, s), 10.39 (1H,

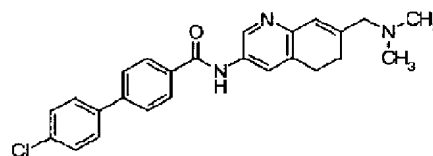
s).

FABMS(pos) 384.2 [M+H]⁺

融点: 202-203 °C

【0303】実施例134

4'-クロロ-N-[7-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6-ジヒドロ-3-キノリニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド
【化319】



参考例86で得られたN-[(3-アミノ-5,6-ジヒドロ-7-キノリニル)メチル]-N,N-ジメチルアミンと4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2.17 (6H, s), 2.31 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.85 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.99 (2H, s), 6.41 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.81 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.98 (1H, s), 8.08 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.66 (1H, s), 10.41 (1H, s).

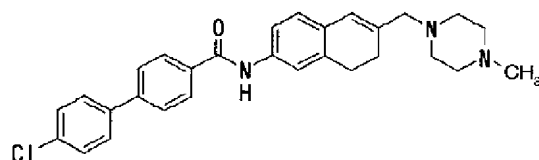
FABMS(pos) 418.2 [M+H]⁺

融点: 220-222 °C

実施例135

4'-クロロ-N-[6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化320】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

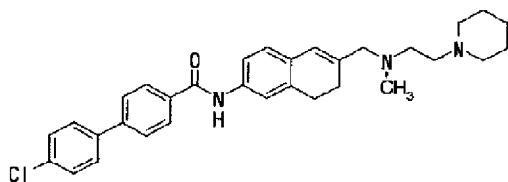
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.30 (3H, s), 2.25-2.50 (10H, m), 2.83 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.07 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.51 (1H, s), 7.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.84 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz).

融点: 220-222 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0304】実施例136

4'-クロロ-N-[6-[[メチル[2-(1-ピペリジニル)エチル]アミノ]メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化321】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

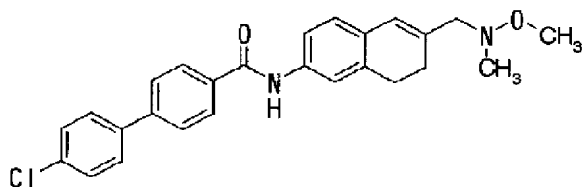
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72-1.77 (6H, m), 2.25-2.36 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.52-2.63 (8H, m), 2.84 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.08 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.49 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点: 165-167 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

実施例137

4'-クロロ-N-[6-[[メトキシ(メチル)アミノ]メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化322】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

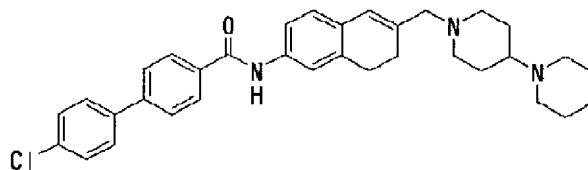
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.41 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.61 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.37 (2H, s), 3.52 (3H, s), 6.39 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.53 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点: 190-192 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0305】実施例138

4'-クロロ-N-[6-[[4-(1-ピペリジニル)-1-ピペリジニル]メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化323】



参考例56で得た4'-クロロ-N-[6-(クロロメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例51と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

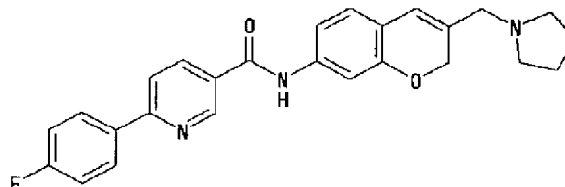
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45-1.96 (12H, m), 2.29-2.34 (3H, m), 2.57 (4H, s), 2.83 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.96-3.03 (4H, m), 6.32 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.50 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.86 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点: 232-234 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

実施例139

6-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]ニコチンアミド

【化324】



参考例87で得た3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

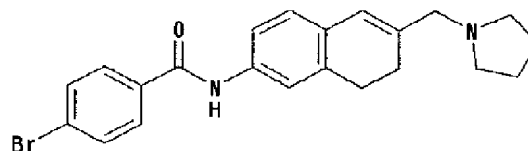
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70 (4H, s), 2.43 (4H, s), 3.12 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.29-7.40 (4H, m), 8.15 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.22-8.39 (3H, m), 9.15 (1H, s), 10.40 (1H, s).

融点: 233-235 °C (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン-n-ヘキサン)

【0306】実施例140

4-ブromo-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ベンズアミド

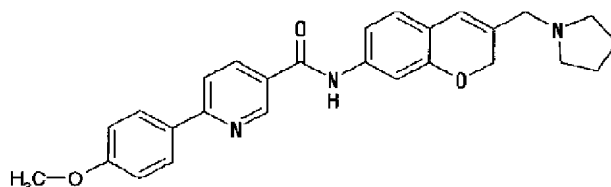
【化325】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操

作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (4H, s), 2.35 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.52 (4H, s), 2.83 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.17 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.43 (1H, s), 7.60 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.76 (1H, s).



参考例87で得た3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70 (4H, s), 2.44 (4H, s), 3.12 (2H, s), 3.84 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.09 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.31 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.16 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.12 (1H, s), 10.34 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ として

計算値 : C, 73.45; H, 6.16; N, 9.52.

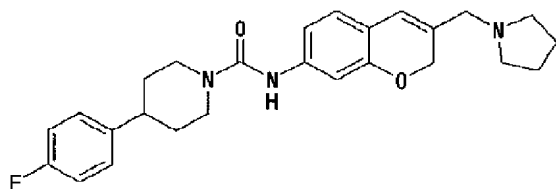
実験値 : C, 73.02; H, 6.27; N, 9.33.

融点 : 243-245 °C (結晶化溶媒 : テトラヒドロフラン- n-ヘキサン)

【0307】実施例142

4-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]-1-ピペリジンカルボキサミド

【化327】



参考例87で得た3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69- 1.91 (8H, m), 2.49 (4H, s), 2.70 (1H, t, $J = 12.0$ Hz), 2.97 (2H, t, $J = 12.0$ Hz), 3.12 (2H, s), 4.19 (2H, d, $J = 13.0$ Hz), 4.76 (2H, s), 6.26 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.82-7.03 (5H, m), 7.16 (2H, dd, $J = 5.4, 8.4$ Hz).

融点 : 176-178 °C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例143

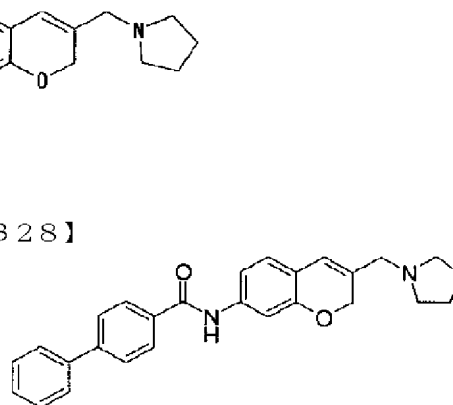
N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

融点 : 135-137 °C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル- n-ヘキサン)

実施例141

6-(4-メトキシフェニル)-N-[3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]ニコチンアミド

【化326】



【化328】

参考例87で得た3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

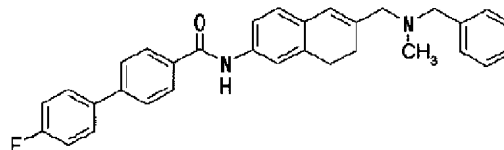
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (4H, s), 2.50 (4H, s), 3.15 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.39-7.50 (3H, m), 7.61-7.70 (4H, m), 7.82 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

融点 : 198-200 °C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル)

【0308】実施例144

N-[6-[(N-ベンジル-N-メチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化329】



参考例88で得た6-[(N-ベンジル-N-メチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

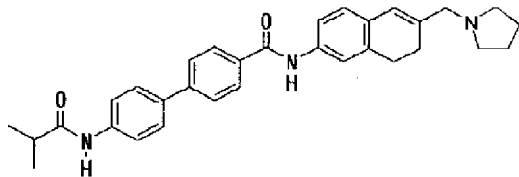
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20 (3H, s), 2.38 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.85 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.09 (2H, s), 3.52 (2H, s), 6.39 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13-7.66 (13H, m), 7.84 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点 : 143-145 °C (結晶化溶媒 : 酢酸エチル- n-ヘキサン)

実施例145

4'-イソブチリルアミノ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化330】



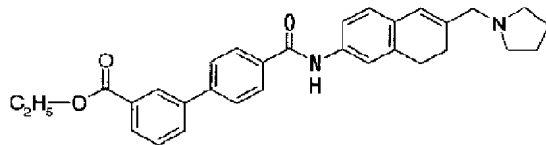
参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

MS m/z 494.4 (MH^+).

【0309】実施例146

4'-[[[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アミノ]カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸エチル

【化331】



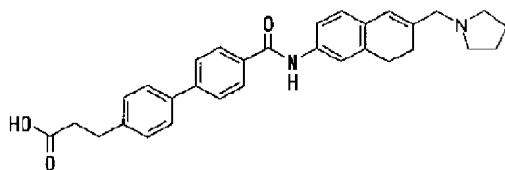
参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を非晶状粉末として得た。

MS m/z 481.4 (MH^+).

実施例147

3-[4'-[[[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アミノ]カルボニル][1,1'-ビフェニル]-4-イル]プロピオン酸

【化332】



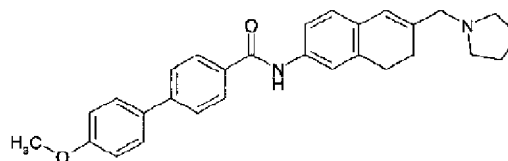
参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を粉末として得た。

MS m/z 481.4 (MH^+).

【0310】実施例148

4'-メトキシ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化333】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.80 (4H, m), 2.36 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.52 (4H, m), 2.86 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.18 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.36 (1H, s), 7.00-7.03 (3H, m), 7.26 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.49 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.90 (2H, d, $J=8.2$ Hz).

元素分析値 $C_{29}H_{30}N_2O_2$ として

計算値: C, 79.42; H, 6.89; N, 6.39.

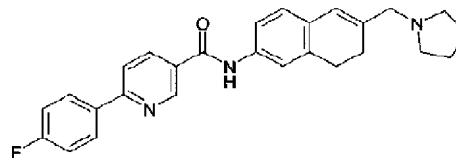
実験値: C, 79.21; H, 6.88; N, 6.35.

融点: 187-188 $^{\circ}C$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例149

6-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

【化334】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.81 (4H, m), 2.36 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.53 (4H, m), 2.86 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.18 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.16-7.30 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.77-7.82 (2H, m), 8.06 (2H, dd, $J=8.9, 5.3$ Hz), 8.25 (1H, dd, $J=8.4, 2.2$ Hz), 9.11 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

元素分析値 $C_{27}H_{26}FN_3O$ として

計算値: C, 75.85; H, 6.13; N, 9.83.

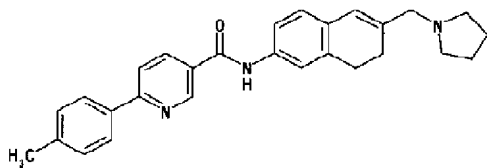
実験値: C, 75.71; H, 5.93; N, 9.75.

融点: 225-227 $^{\circ}C$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0311】実施例150

6-(4-メチルフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

【化335】



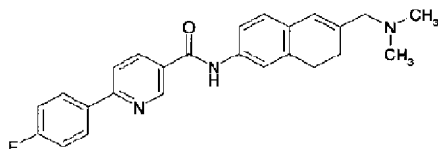
参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81 (4H, m), 2.36 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.43 (3H, s), 2.53 (4H, m), 2.86 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.19 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.25-7.39 (3H, m), 7.47 (1H, s), 7.82 (2H, m), 7.96 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.23 (1H, dd, $J=8.1, 2.3$ Hz), 9.12 (1H, d, $J=2.3$ Hz).

融点: 235-236 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例151

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンニル]-6-(4-フルオロフェノキシ)ニコチンアミド【化336】



参考例41の2)で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (6H, s), 2.34 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.86 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.99 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.17 (2H, m), 7.26 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.83 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=8.4, 6.7$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=6.7$ Hz), 9.12 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}$ として

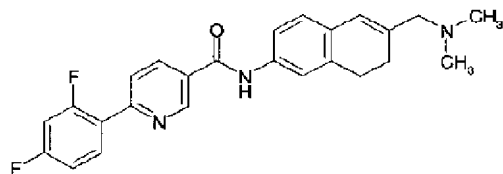
計算値: C, 74.79; H, 6.03; N, 10.47.

実験値: C, 74.74; H, 5.95; N, 10.24.

融点: 216-219 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0312】実施例152

6-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンニル]ニコチンアミド【化337】



参考例41の2)で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (6H, s), 2.34 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.85 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.00 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.90-7.06 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.80-7.90 (2H, m), 8.10 (1H, dd, $J=15.3, 8.8$ Hz), 8.23 (1H, dd, $J=8.4, 2.3$ Hz), 9.15 (1H, d, $J=1.7$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ として

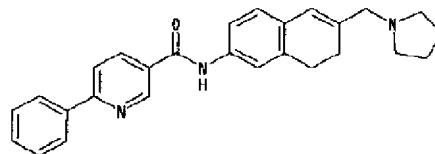
計算値: C, 71.58; H, 5.53; N, 10.02.

実験値: C, 71.50; H, 5.49; N, 9.61.

融点: 162-163 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例153

6-フェニル-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンニル]ニコチンアミド【化338】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81 (4H, m), 2.36 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.53 (4H, m), 2.85 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.18 (2H, s), 6.37 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.37-7.53 (5H, m), 7.83 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=6.2$ Hz), 8.04 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 8.24 (1H, dd, $J=8.4, 2.4$ Hz), 9.13 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ として

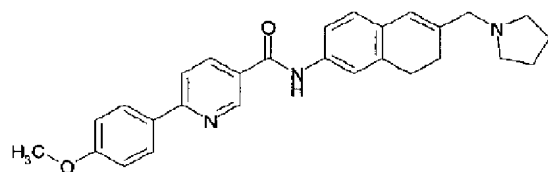
計算値: C, 79.19; H, 6.65; N, 10.26.

実験値: C, 78.93; H, 6.65; N, 10.19.

融点: 186-187 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0313】実施例154

6-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンニル]ニコチンアミド【化339】



参考例54で得た6-(1-(ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

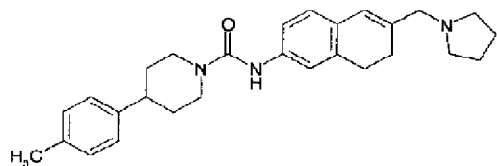
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 (4H, m), 2.36 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.52 (4H, m), 2.84 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.18 (2H, s), 3.88 (3H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (3H, m), 7.37 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.79 (1H, s), 8.03 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.20 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 9.08 (1H, s).

融点: 219-220 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例155

4-(4-メチルフェニル)-N-[6-(1-(ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-1-ピペリジンカルボキサミド]

【化340】



参考例54で得た6-(1-(ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-1.92 (8H, m), 2.29 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.51 (4H, m), 2.64 (1H, m), 2.80 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.97 (2H, dd, $J=13.1, 10.7$ Hz), 3.15 (2H, s), 4.19 (2H, d, $J=13.1$ Hz), 6.32 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.42 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.06-7.20 (6H, m).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 76.67; H, 8.27; N, 9.58.

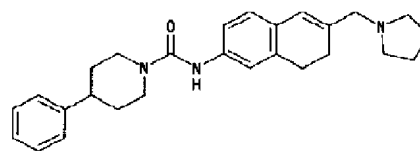
実験値: C, 76.72; H, 8.03; N, 9.36.

融点: 197-198 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0314】実施例156

4-フェニル-N-[6-(1-(ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-1-ピペリジンカルボキサミド]

【化341】



参考例54で得た6-(1-(ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

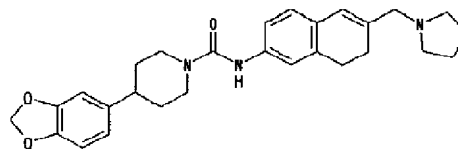
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72-1.94 (8H, m), 2.32 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.50 (4H, m), 2.72 (1H, m), 2.80 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.99 (2H, dd, $J=13.4, 10.6$ Hz), 3.16 (2H, s), 4.21 (2H, d, $J=13.4$ Hz), 6.32 (1H, s), 6.34 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.20-7.35 (6H, m).

融点: 184-186 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例157

4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-[6-(1-(ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-1-ピペリジンカルボキサミド]

【化342】



参考例54で得た6-(1-(ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

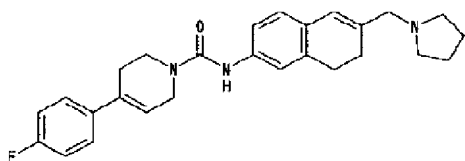
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61-1.88 (8H, m), 2.31 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.51 (4H, m), 2.59 (1H, m), 2.62 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.94 (2H, dd, $J=13.1, 11.2$ Hz), 3.15 (2H, s), 4.18 (2H, d, $J=13.1$ Hz), 5.93 (2H, s), 6.31 (1H, s), 6.44 (1H, s), 6.64-6.77 (3H, m), 6.92 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.19 (1H, s).

融点: 149-150 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0315】実施例158

4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-(ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-1-ピペリジンカルボキサミド]

【化343】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (4H, m), 2.32 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.50 (4H, m), 2.59 (2H, brt), 2.80 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.17 (2H, s), 3.74 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 4.15 (2H, d, $J=2.5$ Hz), 6.00 (1H, brt), 6.32 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.00-7.32 (6H, m).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}$ として

計算値: C, 75.15; H, 7.01; N, 9.74.

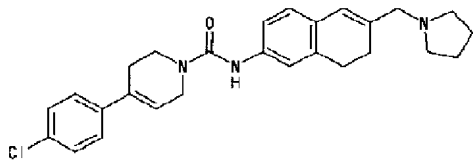
実験値: C, 75.09; H, 6.93; N, 9.77.

融点: 206-207 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例159

4-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-1-イル]-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキサミド

【化344】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (4H, m), 2.32 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.50 (4H, m), 2.59 (2H, brt), 2.80 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.16 (2H, s), 3.73 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 4.15 (2H, d, $J=2.8$ Hz), 6.06 (1H, brt), 6.30 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.21-7.31 (5H, m).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}$ として

計算値: C, 72.39; H, 6.75; N, 9.38.

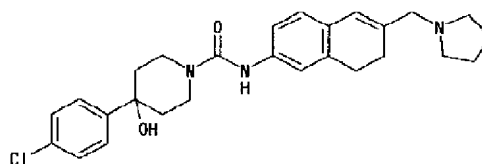
実験値: C, 72.19; H, 6.75; N, 9.19.

融点: 217-218 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0316】実施例160

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-1-イル]-1-ピペリジンカルボキサミド

【化345】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

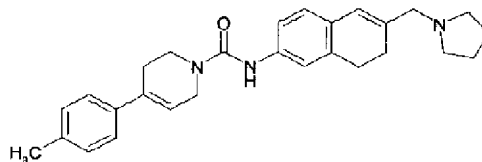
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (4H, m), 1.80 (2H, m), 2.04 (1H, dd, $J=13.1, 10.8$ Hz), 2.06 (1H, dd, $J=13.1, 10.8$ Hz), 2.31 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.50 (1H, brs), 2.51 (4H, m), 2.79 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.15 (2H, s), 3.41 (2H, dd, $J=12.6, 10.8$ Hz), 4.00 (2H, d, $J=12.6$ Hz), 6.32 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.05-7.42 (6H, m).

融点: 181-182 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例161

4-(4-メチルフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-1-イル]-3,6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボキサミド

【化346】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

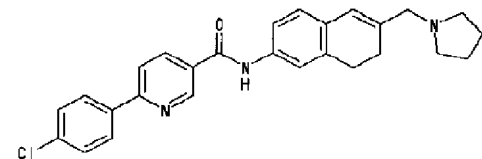
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (4H, m), 2.32 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.35 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.61 (2H, brt), 2.80 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.16 (2H, s), 3.73 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 4.15 (2H, d, $J=2.8$ Hz), 6.03 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.07-7.30 (6H, m).

融点: 199-202 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0317】実施例162

6-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-1-イル]ニコチンアミド

【化347】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$) δ : 1.80 (4H, m), 2.32-2.58 (6H, m), 2.85 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 3.18 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.48 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.49 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.04 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.35 (1H, dd, $J=8.4, 2.2$ Hz), 9.25 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 9.42 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}$ として

計算値: C, 73.04; H, 5.90; N, 9.46.

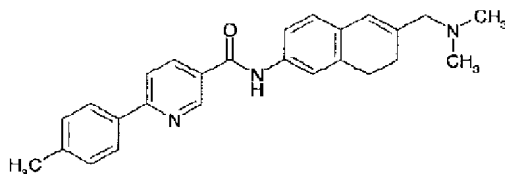
実験値: C, 73.11; H, 5.71; N, 9.20.

融点: 252-253 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例163

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-6-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド

【化348】



参考例41の2)で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

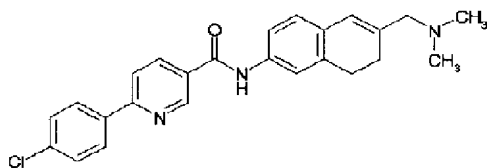
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (6H, s), 2.34 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.43 (3H, s), 2.85 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.99 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.31 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.46 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.87 (1H, s), 7.96 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J=8.4, 2.3$ Hz), 9.11 (1H, d, $J=2.3$ Hz).

融点: 228-230 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0318】実施例164

6-(4-クロロフェニル)-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-6-(4-フルオロフェニル)ニコチンアミド

【化349】



参考例41の2)で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施

例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (6H, s), 2.35 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.86 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.99 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.04 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.49 (1H, brs), 7.49 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.02 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.26 (1H, dd, $J=8.1, 2.2$ Hz), 9.13 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}$ として

計算値: C, 71.85; H, 5.79; N, 10.05.

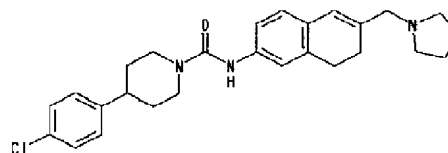
実験値: C, 71.88; H, 5.67; N, 9.86.

融点: 248-249 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例165

4-(4-クロロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-6-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド

【化350】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66-1.91 (8H, m), 2.32 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.50 (4H, m), 2.70 (1H, m), 2.80 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.98 (2H, dd, $J=13.7, 12.0$ Hz), 3.16 (2H, s), 4.20 (2H, d, $J=13.7$ Hz), 6.32 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.05-7.30 (6H, m).

元素分析値 $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}$ として

計算値: C, 72.06; H, 7.17; N, 9.34.

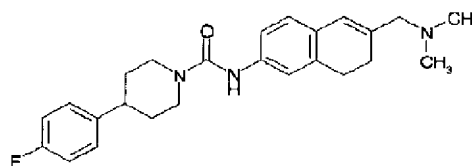
実験値: C, 72.08; H, 7.23; N, 9.15.

融点: 194-195 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0319】実施例166

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-6-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化351】



参考例41の2)で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施

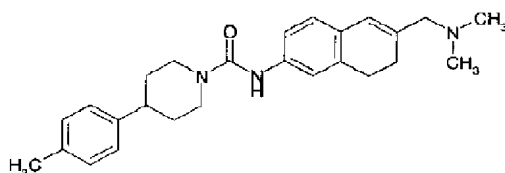
ル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.65-1.75 (2H, m), 1.89 (2H, d, J=11.4 Hz), 2.23 (6H, s), 2.30 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.70 (1H, m), 2.80 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.94-3.01 (4H, m), 4.20 (2H, d, J=13.4 Hz), 6.30 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.92-7.20 (7H, m).

融点: 187-188 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジソプロピルエーテル)

実施例167

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化352】



参考例41の2)で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.66-1.74 (2H, m), 1.89 (2H, d, J=11.7 Hz), 2.28 (6H, s), 2.30 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.38 (3H, s), 2.68 (1H, m), 2.80 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.94-3.02 (4H, m), 4.19 (2H, d, J=12.8 Hz), 6.30 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.07-7.20 (6H, m).

元素分析値 C₂₈H₃₃N₃O · 0.5H₂Oとして

計算値: C, 75.69; H, 8.31; N, 10.18

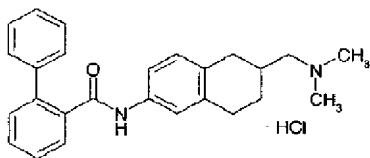
実験値: C, 75.44; H, 8.16; N, 10.05

融点: 200-202 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジソプロピルエーテル)

【0320】実施例168

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-2-カルボキサミド 塩酸塩

【化353】



6-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチルテトラリン塩酸塩を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.39 (1H, m), 1.99 (1H, m),

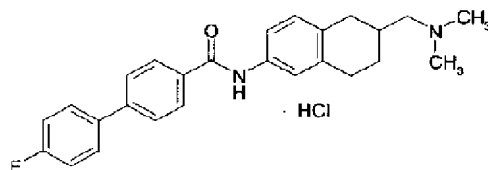
2.17 (1H, m), 2.42 (1H, dd, J=16.2, 10.1 Hz), 2.78 (6H, s), 2.88 (1H, dd, J=16.2, 4.5 Hz), 3.06 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.38 (2H, s), 6.94-7.62 (11H, m), 7.64 (1H, d, J=1.7 Hz), 10.11 (1H, brs), 10.18 (1H, s).

融点: 196-197 °C (結晶化溶媒: メタノール-酢酸エチル)

実施例169

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

【化354】



実施例42で合成した4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを酢酸エチルに溶解し、過剰量の4N塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノール-酢酸エチルより再結晶し表題化合物を得た。

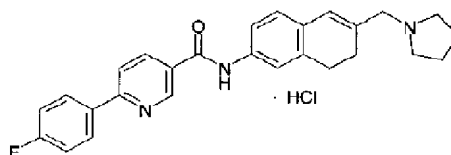
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.43 (1H, m), 2.06 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.79 (6H, s), 2.92 (1H, dd, J=16.2, 4.2 Hz), 3.08 (2H, d, J=6.4 Hz), 3.33 (2H, s), 7.05 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (2H, dd, J=8.9, 8.9 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.59 (1H, s), 7.80 (4H, m), 8.06 (2H, d, J=8.1 Hz), 10.02 (1H, s), 10.03 (1H, brs).

融点: 240-245 °C (結晶化溶媒: メタノール-酢酸エチル)

【0321】実施例170

6-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニルニコチンアミド 塩酸塩

【化355】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

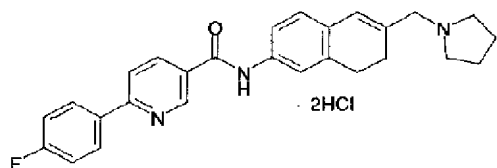
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.70 (4H, m), 2.26 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.44 (4H, m), 2.76 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.12 (2H, s), 3.34 (1H, s), 6.36 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.37 (2H, dd, $J=8.4$, 7.0 Hz), 7.57 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.59 (1H, s), 8.13-8.42 (4H, m), 9.19 (1H, s), 10.43 (1H, s).

融点: 229-231 °C (結晶化溶媒: メタノール-酢酸エチル)

実施例171

6-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル]ニコチンアミド 二塩酸塩

【化356】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

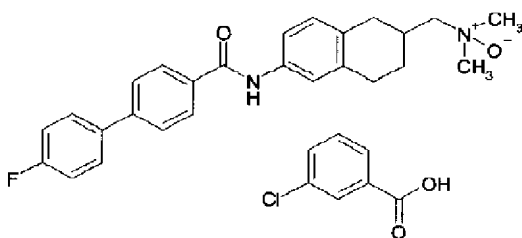
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.00 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.83 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.05 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.88 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.13 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.38 (2H, dd, $J=8.9$, 8.6 Hz), 7.64 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 7.66 (1H, s), 8.14-8.42 (4H, m), 9.19 (1H, s), 10.52 (1H, s), 10.60 (1H, brs).

融点: 245-248 °C (結晶化溶媒: メタノール-酢酸エチル)

【0322】実施例172

N-{6-[(ジメチルニトロイル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンル}-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 3-クロロ安息香酸塩

【化357】



実施例42で得た4'-フルオロ-N-[6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 100mgをアセトン 10mlに溶解し、氷冷下撹拌した。3-クロロ過安息香酸 (純度50%) 86mgを加え、氷冷下1時間撹拌した。減圧

下で濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して表題化合物 158mgを得た。

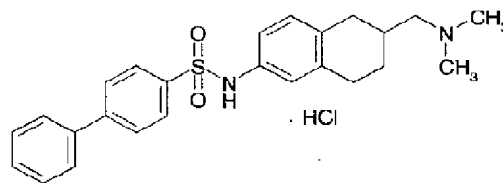
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.57 (1H, m), 2.07 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.82 (2H, m), 3.04 (1H, m), 3.33 (1H, m), 3.48 (6H, s), 3.56-3.67 (2H, m), 6.55 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.30-7.56 (6H, m), 7.78-7.85 (6H, m), 8.04 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 10.17 (1H, s).

FABMS(pos) 419.1 [M+H]⁺

実施例173

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレンル][1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド 塩酸塩

【化358】



実施例41の2)で得た6-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン (200 mg, 0.72 mmol)をアセトニトリル(30 ml)に溶解し、氷冷下トリethylアミン(0.401 ml, 2.88 mmol), [1,1'-ビフェニル]-4-スルホンクロリド (200 mg, 0.79 mmol)を加え、3時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル、水を加えて抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル:n-ヘキサン=33:67) にて精製した。得られた油状物に4N塩化水素-酢酸エチル溶液を加え濃縮し、残渣をメタノール-酢酸エチルにて再結晶して、表題化合物(194 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.32 (1H, m), 1.96 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.35 (1H, d, $J=15.9$, 10.0 Hz), 2.74 (2H, m), 2.78 (7H, m), 3.02 (2H, m), 6.89 (2H, d, $J=10.6$ Hz), 6.91 (1H, m), 7.40-7.51 (3H, m), 7.70 (2H, d, $J=6.7$ Hz), 7.85 (4H, m), 9.92 (1H, brs), 10.23 (1H, s).

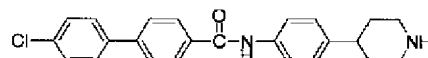
融点: 168-170 °C (結晶化溶媒: メタノール-酢酸エチル)

FABMS(pos) 421.1 [M+H]⁺

【0323】実施例174

4'-クロロ-N-[4-(4-ビペリジニル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化359】



参考例89で得た4'-クロロ-N-[4-(4-ビペリジニル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミドを用いて、実施例127の2)と同様な操作を行うことによ

り、表題化合物を無色粉末として得た。

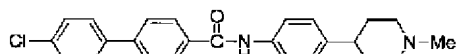
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ : 1.40-1.90 (4H, m), 2.60-2.90 (3H, m), 3.18-3.28 (2H, m), 7.19 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.49 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 7.67-7.75 (6H, m), 8.07-8.10 (3H, m), 10.16 (1H, s).

融点: 276-281 °C (分解) (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例 175

4'-クロロ-N-[4-(1-メチル-4-ピペリジニル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化360】



実施例 174 で得た 4'-クロロ-N-[4-(4-ピペリジニル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 0.17 g、37% ホルムアルデヒド水溶液 0.05ml およびギ酸 0.5 ml の混合物を、100°C で 4 時間加熱した。室温まで冷却後、水を加え、8 規定水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) 混合溶液で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、減圧下に乾燥して、表題化合物 90mg を得た。

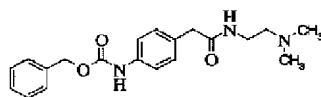
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ : 1.55-1.80 (2H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.30-2.45 (1H, m), 2.80-3.20 (4H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.36 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.50-7.63 (6H, m), 7.97 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 9.79 (1H, s).

融点: 273-277 °C (分解) (洗浄溶媒: 酢酸エチル)

【0324】実施例 176

ベンジル 4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキソエチル]フェニルカルバメート

【化361】



参考例 90 で得た 2-[4-[[[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ]フェニル]酢酸 (1.5 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、N,N-ジメチルエチレンジアミン (0.64 ml)、WSC (1.31 g)、HOBt (1.05 g)、およびトリエチルアミン (2.4ml) を加えた。20 時間攪拌後、反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物 (1.72 g) を得た。

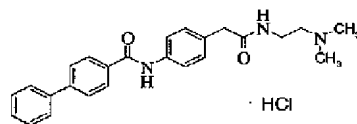
融点: 126-127 °C.

実施例 177

N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-

オキソエチル]フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

【化362】



4-ビフェニルカルボン酸 (1.01 g) のテトラヒドロフラン (45 ml) 溶液に、氷冷下でオキサリルクロライド (0.56 ml) を滴下し、DMF を 9 滴加えた後、室温に昇温し、40 分間攪拌した。反応液を濃縮乾固させた。残さのテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を、参考例 91 で得た 2-(4-アミノフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アセトアミド (939 mg) のテトラヒドロフラン (45 ml) 溶液に氷冷下で滴下した。滴下後室温に昇温し、2 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残さをテトラヒドロフランに溶かし、4N 塩酸-酢酸エチルを加え濃縮し、残さをメタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、標題化合物 (750 mg) を得た。

融点: 216-217 °C.

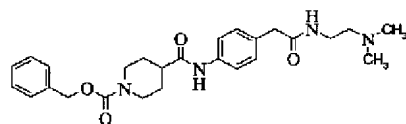
上記の N-[4-(2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキソエチル)フェニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩 (100 mg) を飽和重曹水に溶かし、テトラヒドロフラン-酢酸エチル (1:1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残さをメタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、標題化合物のフリー塩基体 (56 mg) を得た。

融点: 228-229 °C.

【0325】実施例 178

ベンジル 4-[[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキソエチル]アニリノ]カルボニル]-1-ピペリジンカルボキシレート

【化363】



1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-4-ピペリジンカルボン酸 (290 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、2-(4-アミノフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アセトアミド (221 mg)、WSC (249 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (199 mg)、トリエチルアミン (0.4 ml)、およびジメチルアミノピリジン (244 mg) を加え 20 時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、残さをメタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、標題

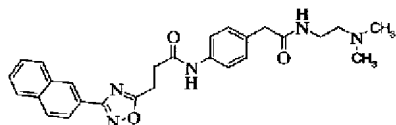
化合物(230 mg)を得た。

融点: 169-170 °C.

実施例179

N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキシエチル]フェニル]-3-[3-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロパンアミド

【化364】



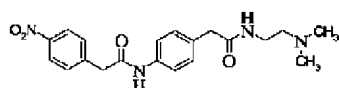
3-[3-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロパン酸(268mg)のDMF (5 ml)溶液に、2-(4-アミノフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アセトアミド (221 mg)、WSC (249 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (199 mg)、トリエチルアミン (0.4 ml)、およびジメチルアミノピリジン (244 mg)を加え5時間撹拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、残さをメタノールより再結晶し、標題化合物 (166 mg)を得た。

融点: 173-174 °C.

【0326】実施例180

N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキシエチル]フェニル]-2-(4-ニトロフェニル)アセトアミド

【化365】



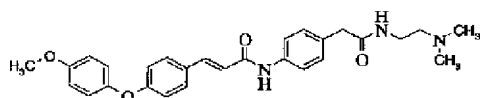
4-ニトロフェニル酢酸 (181 mg)のDMF (5 ml)溶液に、2-(4-アミノフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アセトアミド (221 mg)、WSC (フリー体; 0.23 ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (199 mg)、およびジメチルアミノピリジン (244 mg)を加え4時間撹拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、残さをメタノールより再結晶し、標題化合物 (80 mg)を得た。

融点: 160-162 °C.

実施例181

(E)-N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキシエチル]フェニル]-3-[4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル]-2-プロパンアミド

【化366】



(E)-3-[4-(4-メトキシフェノキシ)フェニル]-2-プロパン酸 (270 mg)のDMF (5 ml)溶液に、2-(4-アミノフェニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アセトアミド (221 mg)、WSC (フリー体; 0.23 ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (199 mg)、トリエチルアミン (0.14 ml)およびジメチルアミノピリジン (122 mg)を加え24時間撹拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1)で抽出し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標題化合物 (227 mg)を得た。

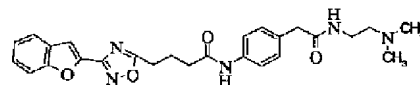
融点: 175-177 °C (分解).

【0327】以下の実施例182ないし198に記載の化合物は、実施例181と同様にして製造した。

実施例182

4-[3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキシエチル]フェニル]ブタンアミド

【化367】



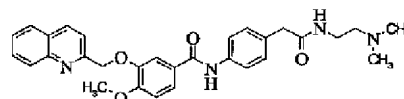
融点: 161-163 °C.

洗浄溶媒: ジイソプロピルエーテル.

実施例183

N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキシエチル]フェニル]-3-メトキシ-4-(2-キノリニルメトキシ)ベンズアミド

【化368】



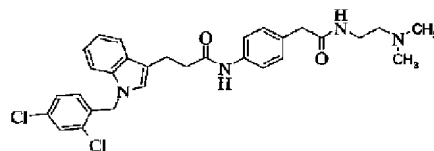
融点: 209-210 °C (分解).

洗浄溶媒: ジイソプロピルエーテル.

実施例184

3-[1-(2,4-ジクロロベンジル)-1H-インドール-3-イル]-N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキシエチル]フェニル]プロパンアミド

【化369】



融点: 123-125 °C (分解).

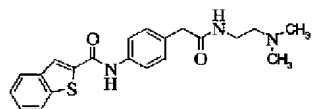
洗浄溶媒: ジイソプロピルエーテル.

【0328】実施例185

N-[4-[2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-

ーオキシエチル]フェニル]-1-ベンゾチオフエン-2-
カルボキサミド

【化370】



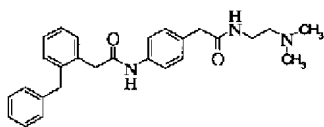
融点: 186-187 °C (分解).

洗浄溶媒: ジイソプロピルエーテル.

実施例186

2-(2-ベンジルフェニル)-N-[4-{2-[(2-ジメチル
ルアミノ)エチル]アミノ}-2-オキシエチル]フェニル]
アセトアミド

【化371】



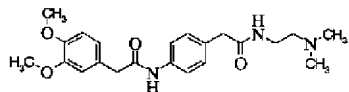
融点: 115-117 °C.

洗浄溶媒: ジイソプロピルエーテル.

実施例187

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-[4-{2-[(2-ジ
メチルアミノ)エチル]アミノ}-2-オキシエチル]フェ
ニル]アセトアミド

【化372】



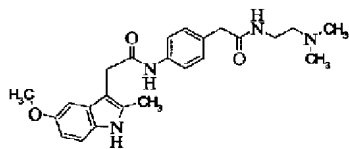
融点: 123-124 °C.

再結晶溶媒: メタノール-ジイソプロピルエーテル.

【0329】実施例188

N-[4-{2-[(2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-2-
オキシエチル]フェニル]-2-(5-メトキシ-2-メチ
ル-1H-インドール-3-イル)アセトアミド

【化373】



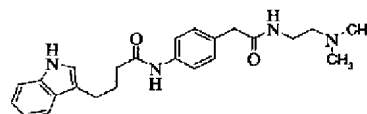
融点: 125-126 °C.

再結晶溶媒: メタノール-ジイソプロピルエーテル.

実施例189

N-[4-{2-[(2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-2-
オキシエチル]フェニル]-4-(1H-インドール-3-
イル)ブタンアミド

【化374】



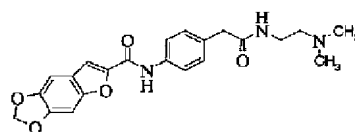
融点: 132-133 °C.

洗浄溶媒: ジイソプロピルエーテル.

実施例190

N-[4-{2-[(2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-2-
オキシエチル]フェニル]フロ[2,3-f][1,3]ベンゾジ
オキソール-6-カルボキサミド

【化375】



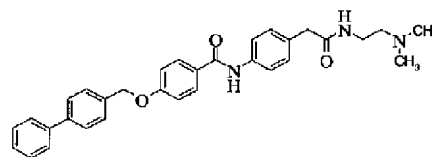
融点: 173-175 °C (分解).

洗浄溶媒: ジイソプロピルエーテル.

【0330】実施例191

4-([1,1'-ビフェニル]-4-イルメトキシ)-N-[4-{
2-[(2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-2-オキシ
エチル]フェニル]ベンズアミド

【化376】



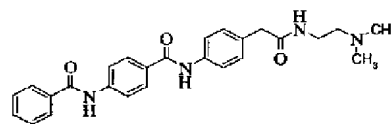
融点: 204-208 °C.

洗浄溶媒: ジイソプロピルエーテル.

実施例192

4-(ベンゾイルアミノ)-N-[4-{2-[(2-(ジメチルア
ミノ)エチル]アミノ}-2-オキシエチル]フェニル]ベン
ズアミド

【化377】



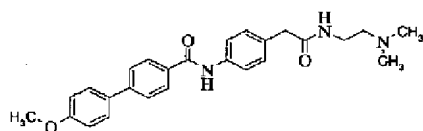
融点: 220-221 °C.

洗浄溶媒: ジイソプロピルエーテル.

実施例193

N-[4-{2-[(2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-2-
オキシエチル]フェニル]-4'-メトキシ[1,1'-ビフ
ェニル]-4-カルボキサミド

【化378】



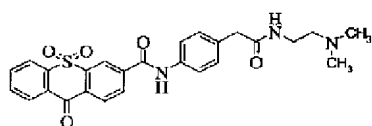
融点：196-198 °C (分解).

洗浄溶媒：ジイソプロピルエーテル.

【0331】実施例194

N-[4-{2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキソエチル]フェニル]-9,10,10-トリオキソ-9,10-ジヒドロ-10λ⁶-チオキサンテン-3-カルボキサミド

【化379】



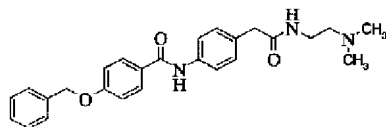
融点：162-163 °C (分解).

洗浄溶媒：ジイソプロピルエーテル.

実施例195

(ベンジルオキシ)-N-[4-{2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキソエチル]フェニル]ベンズアミド

【化380】



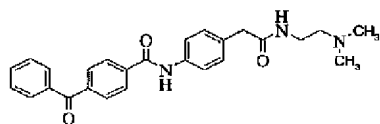
融点：190-192 °C (分解).

洗浄溶媒：ジイソプロピルエーテル.

実施例196

4-ベンゾイル-N-[4-{2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキソエチル]フェニル]ベンズアミド

【化381】



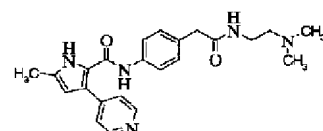
融点：173-175 °C (分解).

洗浄溶媒：ジイソプロピルエーテル.

【0332】実施例197

N-[4-{2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキソエチル]フェニル]-5-メチル-3-(4-ピリジン)-1H-ピロール-2-カルボキサミド

【化382】



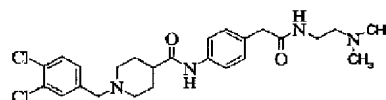
融点：215-218 °C (分解).

洗浄溶媒：ジイソプロピルエーテル.

実施例198

1-(3,4-ジクロロベンジル)-N-[4-{2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-オキソエチル]フェニル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化383】



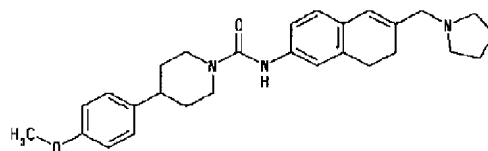
融点：182-183 °C (分解).

洗浄溶媒：ジイソプロピルエーテル.

【0333】実施例199

4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキサミド

【化384】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

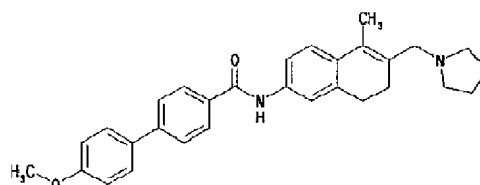
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.61-1.91 (8H, m), 2.31 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.54 (4H, m), 2.73-2.81 (3H, m), 2.98 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.16 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.20 (2H, d, J=13.1 Hz), 6.31 (1H, s), 6.36 (1H, s), 6.86 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.06-7.20 (5H, m).

融点：175-176 °C (結晶化溶媒：酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例200

4'-メトキシ-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-5-メチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化385】



参考例69で得られた5-メチル-6-(1-ピロリジニルメ

チル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.37 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.53 (4H, m), 2.76 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.28 (2H, s), 3.87 (3H, s), 7.01 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.48 (1H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.66 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ として

計算値: C, 79.61; H, 7.13; N, 6.19

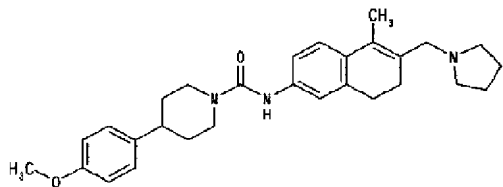
実験値: C, 79.35; H, 7.28; N, 6.24

融点: 179-180 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0334】実施例201

4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-5-メチル-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン]-1-ピペリジンカルボキサミド

【化386】



参考例69で得られた5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67 (2H, dd, $J=13.4, 4.0$ Hz), 1.78 (4H, m), 1.89 (2H, d, $J=11.4$ Hz), 2.07 (3H, s), 2.34 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.52 (4H, m), 2.68-2.73 (3H, m), 2.98 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.26 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.20 (2H, d, $J=13.4$ Hz), 6.36 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.12-7.20 (5H, m).

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$ として

計算値: C, 75.13; H, 8.33; N, 9.39

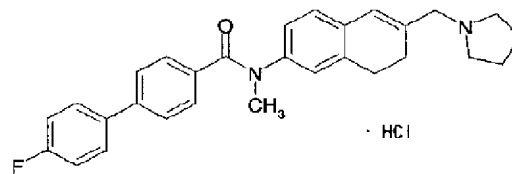
実験値: C, 74.96; H, 8.14; N, 9.10

融点: 163-164 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例202

4'-フルオロ-N-メチル-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン]-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド 塩酸塩

【化387】



参考例95で得られたN-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 二塩酸塩を用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

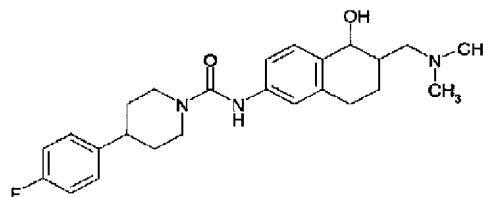
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.92-1.98 (4H, m), 2.39 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.73 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.00 (2H, m), 3.35 (3H, m), 3.44 (2H, m), 3.83 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 6.62 (1H, s), 6.92-7.01 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.26 (2H, dd, $J=8.9, 5.6$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.55 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.69 (2H, dd, $J=8.9, 5.6$ Hz), 10.60 (1H, brs).

FABMS(pos) 441.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0335】実施例203

N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレン]-4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

【化388】



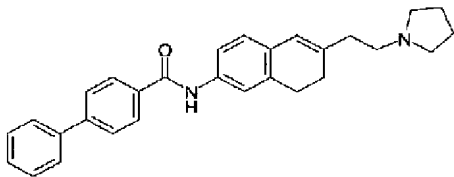
参考例97で得られた4-(4-フルオロフェニル)-N-(5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレン)-1-ピペリジンカルボキサミド (1.00 g, 2.73 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) とアセトニトリル (10 ml) 混合溶液にN, N-ジメチルメチレンアンモニウムクロリド (638 mg, 6.82 mmol) を加え、室温で1日間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物をメタノール (15ml) に溶かし、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (103 mg, 2.73 mmol) を加えて1時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで洗浄した後、水層に4規定水酸化ナトリウムを加えて塩基性にした。これを酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミナBのカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製し、ヘキサンで粉末とすることにより表題化合物 (231 mg) を得た。

融点: 160-163 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

FAB(pos) 426.3 [M+H]⁺

実施例204

N-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド
【化389】



参考例103で得られたN-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド (98.0 mg, 0.345 mmol) に濃塩酸 (2 ml) を加え、100℃で16時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物 (79.0 mg, 0.326 mmol)、4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (64.6 mg, 0.326 mmol) と DMAP (39.8 mg, 0.326 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (1.5 ml) に氷冷下でWSC (62.5 mg, 0.326 mmol) を加え、室温で1日間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製して、酢酸エチルとイソプロピルエーテル (1:5) により粉末として、表題化合物 (36.8 mg) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.67 (4H, m), 2.23 (2H, m), 2.34 (2H, m), 2.46 (4H, m), 2.57 (2H, m), 2.75 (2H, m), 6.24 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.40-7.59 (5H, m), 7.76 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.19 (1H, s).

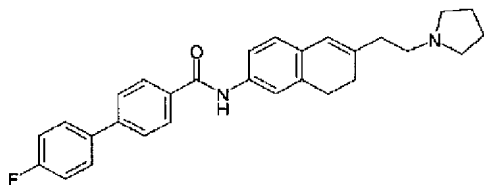
融点: 184-186 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FAB(pos) 423.2 [M+H]⁺

【0336】実施例205

4'-フルオロ-N-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化390】



参考例103で得られたN-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド (98.

0 mg, 0.345 mmol) に濃塩酸 (2 ml) を加え、100℃で16時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物 (79.0 mg, 0.326 mmol)、4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (64.6 mg, 0.326 mmol) と DMAP (39.8 mg, 0.326 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (1.5 ml) に氷冷下でWSC (62.5 mg, 0.326 mmol) を加え、室温で1日間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製して、酢酸エチルとイソプロピルエーテル (1:5) により粉末として、表題化合物 (75.1 mg) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.68 (4H, m), 2.23 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.50 (4H, m), 2.59 (2H, m), 2.75 (2H, m), 6.24 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 (2H, m), 7.56 (2H, m), 7.81 (4H, m), 8.04 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.19 (1H, s).

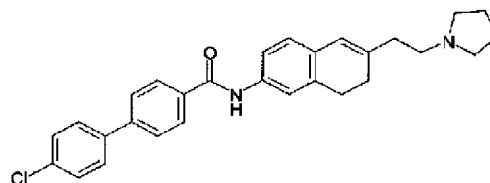
融点: 187-189 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FAB (pos) 441.3 [M+H]⁺

実施例206

4'-クロロ-N-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化391】



参考例103で得られたN-[6-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド (98.0 mg, 0.345 mmol) に濃塩酸 (2 ml) を加え、100℃で16時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物 (79.0 mg, 0.326 mmol)、4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (64.6 mg, 0.326 mmol) と DMAP (39.8 mg, 0.326 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (1.5 ml) に氷冷下でWSC (62.5 mg, 0.326 mmol) を加え、室温で1日間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製して、酢酸エチルとイソプロピルエーテル (1:5) により粉末として、

表題化合物 (78.4 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.67 (4H, m), 2.23 (2H, m), 2.34 (2H, m), 2.45 (4H, m), 2.57 (2H, m), 2.75 (2H, m), 6.24 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.55 (4H, m), 7.80 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.05 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.20 (1H, s).

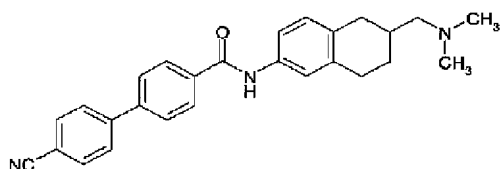
融点: 207-209°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FAB (pos) 457.2 [M+H]⁺

【0337】実施例207

4'-シアノ-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化392】



N-[6-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]メチル-N,N-ジメチルアミンと4'-シアノ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を用いて、実施例1)と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (1H, m), 1.95 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.24-2.46 (3H, m), 2.84-2.95 (3H, m), 7.10 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.30 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.74 (7H, m), 7.98 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

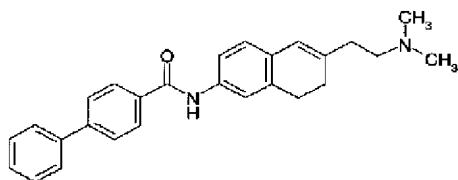
融点: 183-185°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FAB (pos) 410.2 [M+H]⁺

実施例208

N-[6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化393】



参考例104で得られたN-[6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]アセトアミド (57.5 mg, 0.223 mmol) に濃塩酸 (1.5 ml) を加え、100°Cで1時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物 (30 mg, 0.139 mmol)、[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (30.2 mg, 0.139 mmol) とDMA P (16.9 mg, 0.139 mmol) のジメチルホルムアミド溶液

(0.7 ml) に氷冷下でWSC (29.2 mg, 0.139 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製して、酢酸エチルとイソプロピルエーテル (1:5) により粉末として、表題化合物 (12.4mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.29 (8H, m), 2.41 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.84 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 6.24 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.34 (1H, m), 7.41 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.46 (3H, m), 7.63 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.71 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.77 (1H, br), 7.94 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

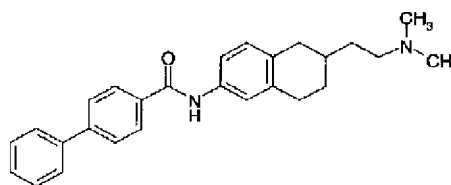
融点: 148-150°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FAB (pos) 397.2 [M+H]⁺

【0338】実施例209

N-[6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化394】



実施例208で得られたN-[6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (20 mg, 0.050 mmol) とパラジウム-炭素 (10 mg) のメタノール溶液 (5 ml) を水素雰囲気下で4時間攪拌した。触媒をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をアルミナBのカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) により精製して、酢酸エチルとヘキサン (1:3) により粉末として、表題化合物 (4.0 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (4H, m), 1.92 (1H, m), 2.26 (6H, s), 2.42 (3H, m), 2.84 (3H, m), 7.06 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.32 (1H, m), 7.46 (4H, m), 7.63 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.72 (3H, m), 7.94 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

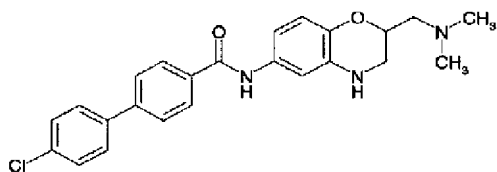
融点: 112-114°C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FAB (pos) 399.2 [M+H]⁺

実施例210

4'-クロロ-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

【化395】



参考例105で得られた6-アミノ-2-(ジメチルアミノ)メチル-1,4-ベンゾオキサジンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

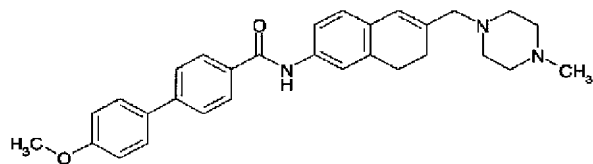
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33 (6H, s), 2.44-2.65 (2H, m), 3.15-3.21 (1H, m), 3.41-3.46 (1H, m), 3.87 (1H, brs), 4.24-4.26 (1H, m), 6.61 (1H, dd, $J=2.5$, 8.6 Hz), 6.81 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.28 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=6.5$ Hz), 7.54 (2H, d, $J=6.5$ Hz), 7.64 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.90 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

融点: 227-230 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0339】実施例211

4'-メトキシ-N-[6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンイル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化396】



参考例106で得た6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

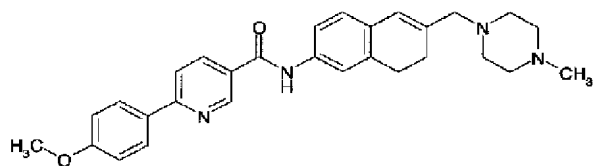
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 2.33 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.49 (8H, bs), 2.84 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.07 (2H, s), 3.87 (3H, s), 6.36 (1H, s), 7.00-7.03 (3H, m), 7.36 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.91 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

融点: 208-210 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例212

6-(4-メトキシフェニル)-N-[6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンイル]ニコチンアミド

【化397】



参考例106で得た6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

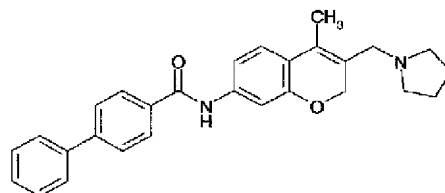
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30 (3H, s), 2.33 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.47 (8H, bs), 2.84 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.07 (2H, s), 3.89 (3H, s), 6.36 (1H, s), 7.01-7.04 (3H, m), 7.37 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.49 (1H, s), 7.78-7.81 (2H, m), 8.03 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J=2.1$ Hz, 8.7 Hz), 9.09 (1H, s).

融点: 235-237 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

【0340】実施例213

N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化398】



参考例107で得た4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

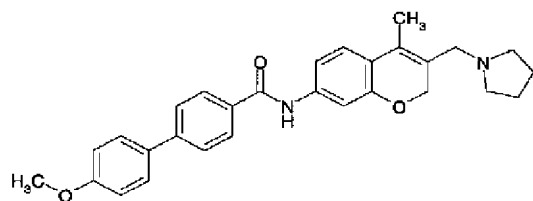
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.77 (4H, s), 2.05 (3H, s), 2.51 (4H, s), 3.25 (2H, s), 4.74 (2H, s), 7.14-7.50 (6H, m), 7.63 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.71 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

融点: 176-178 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例214

4'-メトキシ-N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化399】



参考例107で得た4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

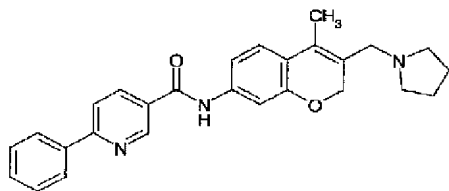
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.77 (4H, s), 2.05 (3H, s), 2.51 (4H, s), 3.25 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.74 (2H, s), 7.01 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.14-7.31 (3H, m), 7.57 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.66 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.89 (1H, s), 7.91 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

融点: 195-197 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0341】実施例215

N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]-6-フェニルニコチンアミド

【化400】



参考例107で得た4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

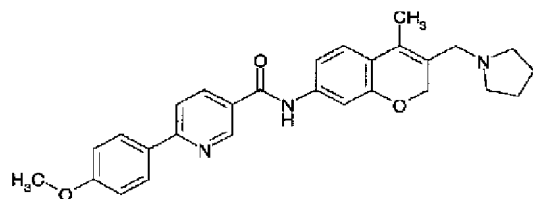
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.77 (4H, s), 2.05 (3H, s), 2.51 (4H, s), 3.25 (2H, s), 4.74 (2H, s), 7.14-7.28 (3H, m), 7.47-7.54 (3H, m), 7.81-7.87 (2H, m), 8.06 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 9.13 (1H, s).

融点: 192-193 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例216

6-(4-メトキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]ニコチンアミド

【化401】



参考例107で得た4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得

た。

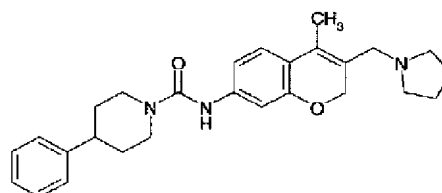
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.77 (4H, s), 2.05 (3H, s), 2.51 (4H, s), 3.25 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.74 (2H, s), 7.03 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.14-7.26 (3H, m), 7.75-7.81 (2H, m), 8.03 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 9.09 (1H, s).

融点: 201-203 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

【0342】実施例217

N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化402】



参考例107で得た4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

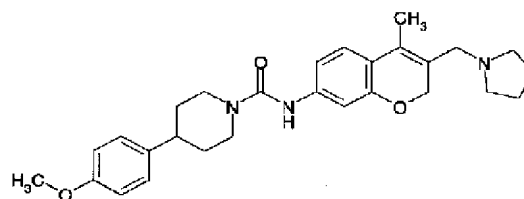
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72-1.95 (8H, m), 2.03 (3H, s), 2.54 (4H, s), 2.63-2.76 (1H, m), 2.95-3.00 (2H, m), 3.27 (2H, s), 4.19-4.23 (2H, m), 4.70 (2H, s), 6.39 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.01-7.32 (7H, m).

融点: 125-127 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例218

4-(4-メトキシフェニル)-N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化403】



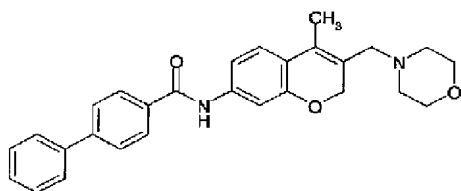
参考例107で得た4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.63-1.91 (8H, m), 2.02 (3H, s), 2.49 (4H, s), 2.61-2.71 (1H, m), 2.93-3.01 (2H, m), 3.23 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.16-4.21 (2H, m), 4.69 (2H, s), 6.34 (1H, s), 6.82-6.91 (3H, m), 6.99-7.02 (1H, m), 7.10-7.15 (3H, m).

融点: 144-146 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0343】実施例219

N-[4-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド
【化404】



参考例108で得た4-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

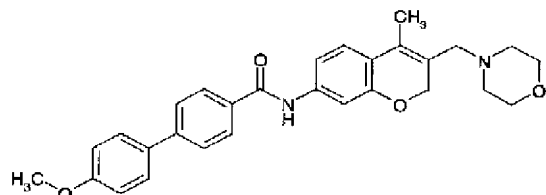
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.01 (3H, s), 2.37 (4H, s), 3.32 (2H, s), 3.57 (4H, s), 4.63 (2H, s), 7.23 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.38-7.54 (5H, m), 7.76 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 7.84 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.04 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 10.27 (1H, s).

融点: 162-164 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例220

4'-メトキシ-N-[4-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)-2H-クロメン-7-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化405】



参考例108で得た4-メチル-3-(4-モルホリニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

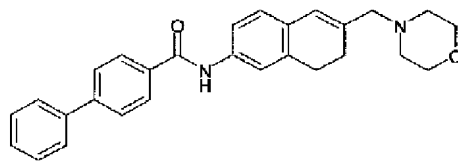
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.00 (3H, s), 2.37 (4H, s), 3.11 (2H, s), 3.57 (4H, s), 3.82 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.07 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.38-7.40 (2H, m), 7.72 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.79 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.01 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 10.23 (1H, s).

融点: 198-200 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0344】実施例221

N-[6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化406】



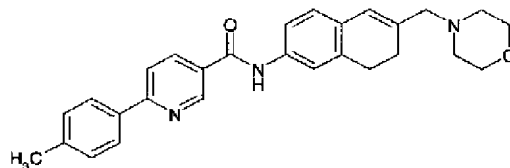
参考例109で得た6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.34 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 2.45 (4H, m), 2.85 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 3.06 (2H, s), 3.73 (4H, t, $J=4.7$ Hz), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.36-7.78 (10H, m), 7.93 (2H, d, $J=8.1$ Hz).
融点: 180-181 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例222

6-(4-メチルフェニル)-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

【化407】



参考例109で得た6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

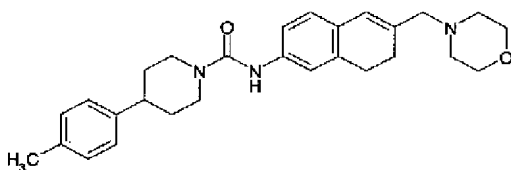
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 2.43 (7H, m), 2.85 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 3.06 (2H, s), 3.73 (4H, t, $J=4.5$ Hz), 6.36 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.30-7.38 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.97 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.24 (1H, dd, $J=8.4$, 2.3 Hz), 9.12 (1H, s).

融点: 233-234 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0345】実施例223

4-(4-メチルフェニル)-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジニカルボキシアミド

【化408】



参考例109で得た6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

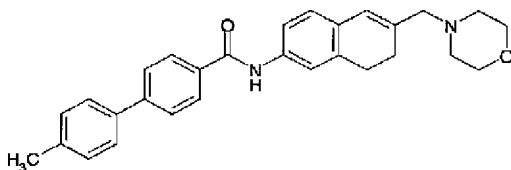
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65-1.75 (4H, m), 1.90 (2H, m), 2.27-2.43 (7H, m), 2.72 (1H, m), 2.79 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.93-3.04 (4H, m), 3.72 (4H, m), 4.20 (2H, d, $J=11.7$ Hz), 6.31 (1H, s), 6.39 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.05-7.26 (6H, m).

融点: 231-214 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例224

4'-メチル-N-[6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化409】



参考例109で得た6-(4-モルホリニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

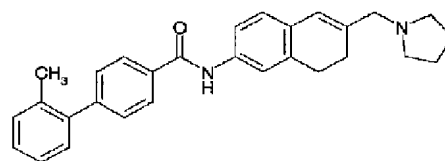
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.42-2.44 (7H, m), 2.84 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.06 (2H, s), 3.72 (4H, t, $J=4.2$ Hz), 6.36 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.25-7.29 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.51-7.54 (3H, m), 7.68 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=8.1$ Hz).

融点: 196-197 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0346】実施例225

2'-メチル-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化410】



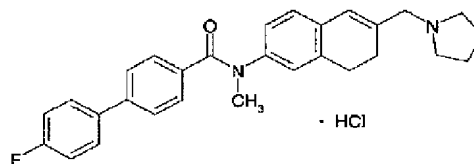
参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

融点: 177-178 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例226

4'-フルオロ-N-メチル-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド 塩酸塩

【化411】



参考例113で得たN-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 二塩酸塩 (315 mg, 1.0 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (25ml) に溶解し、4-ブロモ安息香酸 (402 mg, 2.0 mmol)、WSC (383 mg, 2.0 mmol)、HOBt (270 mg, 2.0 mmol)、DMAP (244mg, 2.0 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え抽出した。酢酸エチル層を減圧下で濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル:n-ヘキサン=3:3:67) にて精製した。溶出液を減圧下で濃縮し、ジメトキシエタン-テトラヒドロフラン (10:1 5.5 ml) に溶解し、4-フルオロフェニルほう酸 (73 mg, 0.52 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム錯体 (15 mg, 0.013 mmol)、2N 炭酸ナトリウム水溶液 (0.433 ml) を加え、窒素雰囲気下、90°Cで5.5時間加熱還流した。反応液を冷水中にかけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル) にて精製した。溶出液に4N塩化水素 酢酸エチル溶液を加え、減圧下で濃縮した。得られた残渣をメタノール-酢酸エチルにて再結晶して、表題化合物 (108 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.92-1.98 (4H, m), 2.39 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.73 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.00 (2H, m), 3.35 (3H, m), 3.44 (2H, m), 3.83 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 6.62 (1H, s), 6.92-7.01 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.26 (2H, dd, $J=8.9, 5.6$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.55 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.69 (2H, dd, $J=8.1$ Hz).

9, 5.6 Hz), 10.60 (1H, brs.).

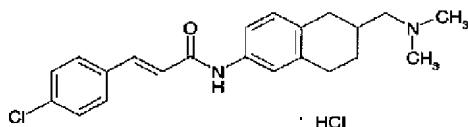
融点: 201-203 °C (結晶化溶媒: メタノール-ジイソプロピルエーテル)

FAB(pos) 441.2 [M+H]⁺

【0347】実施例227

(E)-3-(4-クロロフェニル)-N-[6-[(ジメチルアミノ)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル]-2-プロペンアミド 塩酸塩

【化412】



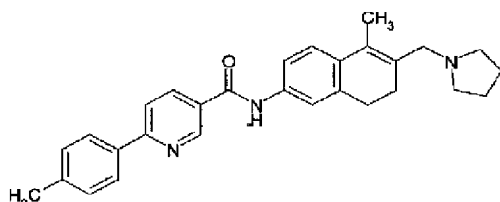
実施例4と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

融点: 243-245 °C (結晶化溶媒: メタノール-ジイソプロピルエーテル)

実施例228

6-(4-メチルフェニル)-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

【化413】



参考例69で得た5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

融点: 175-176 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

元素分析値 C₂₉H₃₀N₃Oとして

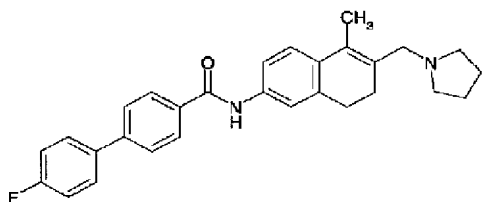
計算値: C, 79.78; H, 6.93; N, 9.63

実験値: C, 79.66; H, 6.97; N, 9.68

【0348】実施例229

4'-フルオロ-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化414】



参考例69で得た5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1

と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

融点: 199-201 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

元素分析値 C₂₉H₃₀N₂Oとして

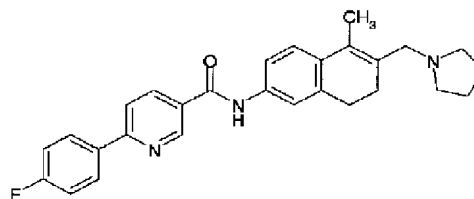
計算値: C, 79.06; H, 6.63; N, 6.36

実験値: C, 79.01; H, 6.81; N, 6.45

実施例230

6-(4-フルオロフェニル)-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]ニコチンアミド

【化415】



参考例69で得た5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

融点: 204-205 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

元素分析値 C₂₈H₂₈N₃Oとして

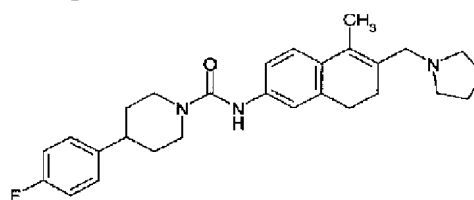
計算値: C, 76.17; H, 6.39; N, 9.52

実験値: C, 76.03; H, 6.44; N, 9.62

【0349】実施例231

4-(4-フルオロフェニル)-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化416】



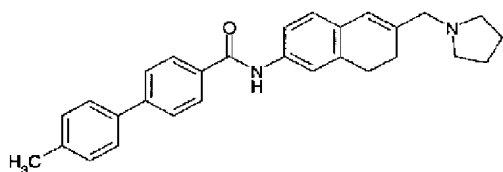
参考例69で得た5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例9と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

融点: 172-173 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例232

4'-メチル-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化417】



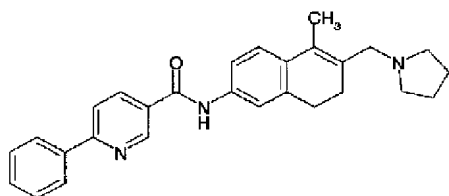
参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

融点: 176-177 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0350】実施例233

N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-6-フェニルニコチンアミド

【化418】



参考例69で得た5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

融点: 178-179 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

元素分析値 $C_{28}H_{29}N_3O$ として

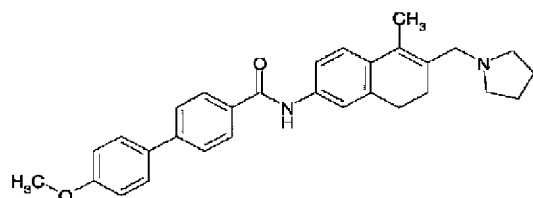
計算値: C, 79.40; H, 6.90; N, 9.92

実験値: C, 79.13; H, 6.82; N, 10.03

実施例234

4'-メトキシ-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化419】



参考例69で得た5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.78 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.37 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.53 (4H, m), 2.76 (2H, t, J=8.1 Hz), 3.28 (2H, s), 3.87 (3H, s), 7.01 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.27 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.46 (1H, d, J=7.8 Hz)

z), 7.48 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.81 (1H, s), 7.92 (2H, d, J=7.8 Hz).

融点: 179-180 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

元素分析値 $C_{30}H_{32}N_2O_2$ として

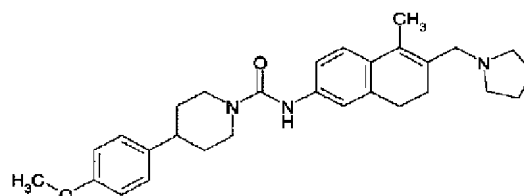
計算値: C, 79.61; H, 7.13; N, 6.19

実験値: C, 79.35; H, 7.28; N, 6.24

【0351】実施例235

4-(4-メトキシフェニル)-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化420】



参考例69で得た5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.67 (2H, dd, J=13.4, 4.0 Hz), 1.78 (4H, m), 1.89 (2H, d, J=11.4 Hz), 2.07 (3H, s), 2.34 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.52 (4H, m), 2.68-2.73 (3H, m), 2.98 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.26 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.20 (2H, d, J=13.4 Hz), 6.36 (1H, s), 6.86 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.12-7.20 (5H, m).

融点: 163-164 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

元素分析値 $C_{28}H_{37}N_3O_2$ として

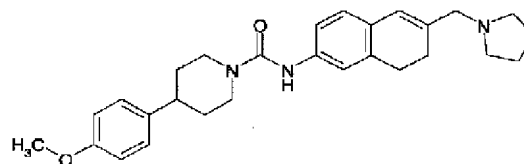
計算値: C, 75.13; H, 8.33; N, 9.39

実験値: C, 74.96; H, 8.14; N, 9.10

実施例236

4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化421】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

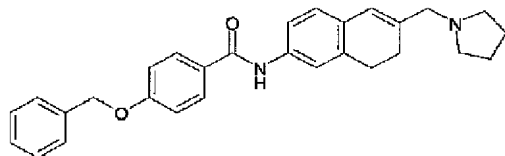
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61-1.91 (8H, m), 2.31 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.54 (4H, m), 2.73-2.81 (3H, m), 2.98 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.16 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.20 (2H, d, $J=13.1$ Hz), 6.31 (1H, s), 6.36 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.06-7.20 (5H, m).

融点: 175-176 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0352】実施例237

4-(ベンジルオキシ)-N-[6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン]ベンズアミド

【化422】



参考例54で得た6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を無色粉末として得た。

融点: 174-175 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ として

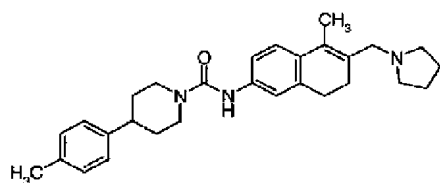
計算値: C, 78.84; H, 7.09; N, 6.87

実験値: C, 79.06; H, 6.99; N, 6.41

【0353】実施例238

4-(4-メチルフェニル)-N-[5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン]カルボキシアミド

【化423】



参考例69で得られた5-メチル-6-(1-ピロリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65-1.78 (6H, m), 1.90 (2H, d, $J=12.9$ Hz), 2.07 (3H, s), 2.33-2.37 (5H, m), 2.53 (4H, m), 2.68-2.74 (3H, m), 2.99 (2H, m), 3.27 (2H, s), 4.21 (2H, d, $J=13.2$ Hz), 6.37 (1H, s), 7.09-7.21 (7H, m).

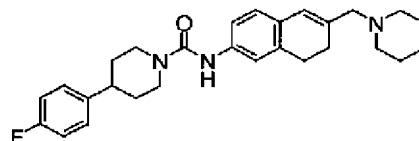
融点: 159-160 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

FAB(pos) 444.3 [M+H]⁺

実施例239

4-(4-フルオロフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン]カルボキシアミド

【化424】



参考例114で得られた6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 2塩酸塩を用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

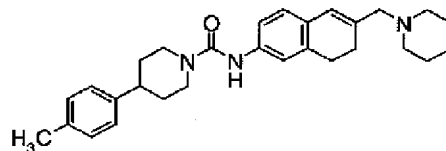
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (2H, m), 1.56-1.75 (6H, m), 1.89 (2H, d, $J=12.3$ Hz), 2.27-2.36 (6H, m), 2.70 (1H, m), 2.78 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.88-3.00 (4H, m), 4.20 (2H, d, $J=13.2$ Hz), 6.29 (1H, s), 6.38 (1H, s), 6.91-7.08 (4H, m), 7.14-7.20 (3H, m).

融点: 194-195 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0354】実施例240

4-(4-メチルフェニル)-N-[6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン]カルボキシアミド

【化425】



参考例114で得られた6-(1-ピペリジニルメチル)-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミン 2塩酸塩を用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

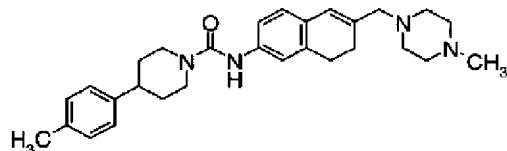
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (2H, m), 1.56-1.74 (6H, m), 1.90 (2H, d, $J=12.0$ Hz), 2.27-2.36 (9H, m), 2.69 (1H, m), 2.79 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.94-3.01 (4H, m), 4.19 (2H, d, $J=13.2$ Hz), 6.29 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.93 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.05-7.26 (5H, m).

融点: 209-210 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例241

4-(4-メチルフェニル)-N-[6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン]カルボキシアミド

【化426】



参考例106で得られた6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62-1.77 (2H, m), 1.90 (2H, d, $J=12.0$ Hz), 2.28 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.29 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.46 (8H, bs), 2.64-2.73 (1H, m), 2.79 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.96 (2H, d, $J=10.5$ Hz), 3.05 (2H, s), 4.19 (2H, d, $J=13.5$ Hz), 6.31 (1H, s), 6.34 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.04-7.16 (5H, m), 7.23 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}$ として

計算値: C, 75.94; H, 8.35; N, 12.22.

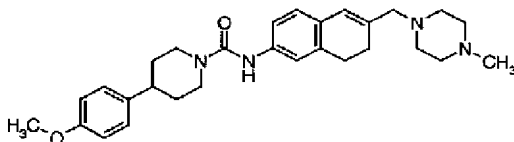
実験値: C, 75.67; H, 8.47; N, 12.27.

融点: 214-216 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン - n-ヘキサン)

【0355】実施例242

4-(4-メトキシフェニル)-N-[6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンイル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化427】



参考例106で得られた6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68-1.76 (2H, m), 1.89 (2H, d, $J=11.1$ Hz), 2.29 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.29 (3H, s), 2.46 (8H, bs), 2.64-2.71 (1H, m), 2.79 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.82-3.03 (2H, m), 3.05 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.19 (2H, d, $J=12.6$ Hz), 6.31 (1H, s), 6.34 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 6.93 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J=8.1, 2.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.23 (1H, s).

元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2$ として

計算値: C, 73.38; H, 8.07; N, 11.80.

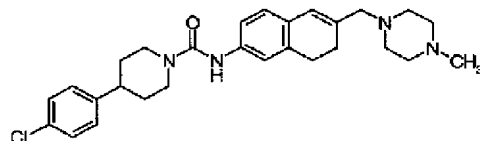
実験値: C, 73.04; H, 7.95; N, 11.67.

融点: 198-200 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: THF - n-ヘキサン)

実施例243

4-(4-クロロフェニル)-N-[6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンイル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化428】



参考例106で得られた6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

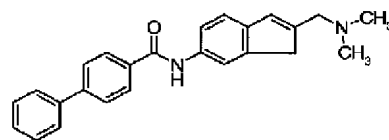
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-1.76 (2H, m), 1.90 (2H, d, $J=11.1$ Hz), 2.29 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.29 (3H, s), 2.46 (8H, bs), 2.66-2.72 (1H, m), 2.79 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.81-3.03 (2H, m), 3.05 (2H, s), 4.20 (2H, d, $J=12.6$ Hz), 6.31 (1H, s), 6.34 (1H, s), 6.93 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.04-7.07 (1H, m), 7.14 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.22 (1H, s), 7.28 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

融点: 201-203 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: テトラヒドロフラン - n-ヘキサン)

【0356】実施例244

N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-インデン-6-イル]-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化429】



参考例116で得られた2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-インデン-6-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

元素分析値 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 79.55; H, 6.68; N, 7.42.

実験値: C, 79.38; H, 6.76; N, 7.34.

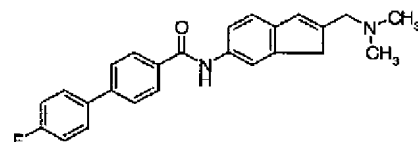
FAB(pos) 369.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

融点: 187-189 $^{\circ}\text{C}$ (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

実施例245

N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-インデン-6-イル]-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化430】



参考例116で得られた2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1

H-インデン-6-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

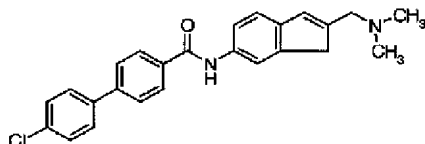
FAB(pos) 387.2 [M+H]⁺

融点: 209-211 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

【0357】実施例246

4'-クロロ-N-[2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-インデン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化431】



参考例116で得られた2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-インデン-6-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

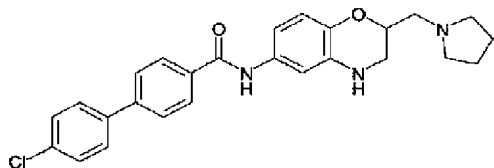
融点: 218-220 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル)

FAB(pos) 403.2 [M+H]⁺

実施例247

4'-クロロ-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化432】



参考例117で得られた6-アミノ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

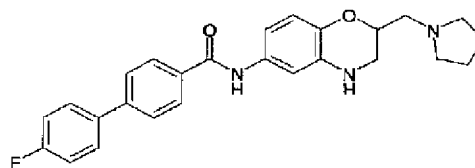
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.90 (4H, m), 2.50-2.70 (4H, m), 2.73 (2H, d, J=6.0Hz), 3.18-3.24 (1H, m), 3.45-3.49 (1H, m), 3.87 (1H, brs), 4.26-4.28 (1H, m), 6.61 (1H, dd, J=2.7, 8.4 Hz), 6.80 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.26 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.71 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.1 Hz).

融点: 221-222 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0358】実施例248

4'-フルオロ-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化433】



参考例117で得られた6-アミノ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

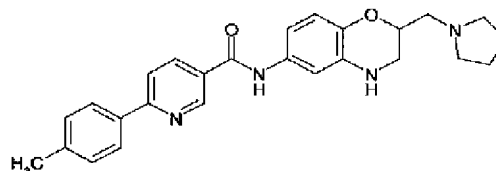
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.90 (4H, m), 2.50-2.70 (4H, m), 2.73 (2H, d, J=6.3Hz), 3.18-3.24 (1H, m), 3.45-3.49 (1H, m), 3.88 (1H, brs), 4.24-4.30 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=2.7, 8.4 Hz), 6.80 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.13-7.19 (2H, m), 7.26 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.56-7.60 (2H, m), 7.63 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.71 (1H, s), 7.90 (2H, d, J=8.4 Hz).

融点: 204-206 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例249

6-(4-メチルフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]ニコチンアミド

【化434】



参考例117で得られた6-アミノ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

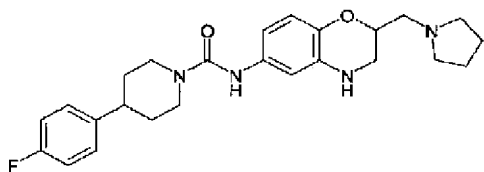
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.85 (4H, m), 2.43 (3H, s), 2.50-2.70 (4H, m), 2.74 (2H, d, J=6.3Hz), 3.19-3.25 (1H, m), 3.45-3.49 (1H, m), 3.90 (1H, brs), 4.27-4.29 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J=2.4, 8.7 Hz), 6.81 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.26 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.67 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.93 (2H, d, J=7.8Hz), 8.21 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 9.09 (1H, d, J=2.4 Hz).

融点: 207-208 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0359】実施例250

4-(4-フルオロフェニル)-N-[2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル]1-ペリジニルカルボキシアミド

【化435】



参考例117で得られた6-アミノ-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

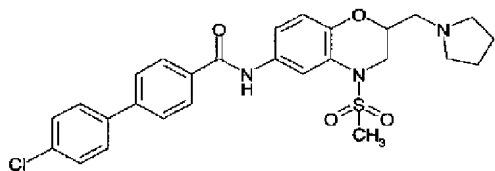
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-1.90 (8H, m), 2.50-2.70 (5H, m), 2.71 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.91-3.00 (2H, m), 3.15-3.21 (1H, brs), 3.42-3.45 (1H, m), 3.77 (1H, brs), 4.15-4.25 (3H, m), 6.20 (1H, s), 6.38 (1H, d, $J=2.1, 8.4\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 6.97-7.03 (2H, m), 7.14-7.19 (2H, m).

融点: 192-195 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

実施例251

4'-クロロ-N-[4-(メチルスルホニル)-2-(1-ピロリジニルメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化436】



参考例118で得られた6-アミノ-4-(メチルスルホニル)-2-ピロリジニルメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを用いて、実施例1と同様の方法で表題化合物を白色粉末として得た。

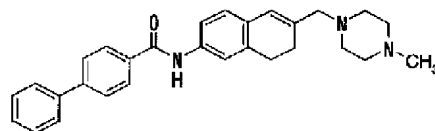
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75-1.85 (4H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.78 (2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.04 (3H, s), 3.27-3.34 (1H, m), 4.24-4.31 (1H, m), 4.31-4.35 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.50-7.60 (1H, m), 7.53 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.67 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.84 (1H, brs), 7.94 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

融点: 203-204 °C (結晶化溶媒: ジイソプロピルエーテル)

【0360】実施例252

N-[6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-1-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化437】



参考例106で得られた6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

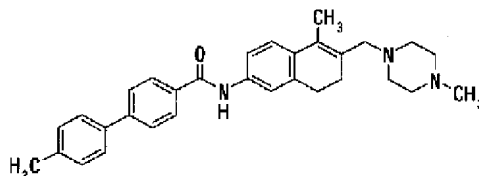
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 2.33 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 2.49 (8H, bs), 2.84 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 3.07 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.35-7.52 (5H, m), 7.63 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.71 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.80 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$).

融点: 196-198 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例253

4'-メチル-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-1-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化438】



参考例115で得られた5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

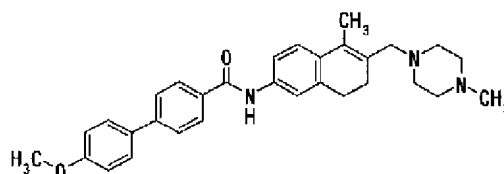
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.08 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.34 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.42 (3H, s), 2.45 (8H, bs), 2.75 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.16 (2H, s), 7.26-7.30 (3H, m), 7.44 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.53-7.55 (3H, m), 7.70 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.00 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$).

融点: 212-214 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

【0361】実施例254

4'-メトキシ-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレン-1-イル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化439】



参考例115で得られた5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

ラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

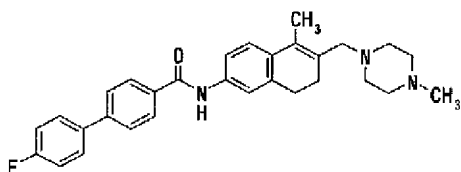
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.08 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.34 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.45 (8H, bs), 2.75 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.16 (2H, s), 3.87 (3H, s), 7.01 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

融点: 215-217 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例255

4'-フルオロ-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化440】



参考例115で得られた5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

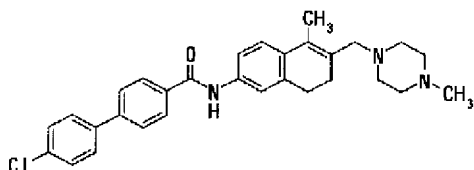
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.08 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.34 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.46 (8H, bs), 2.75 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.16 (2H, s), 7.17 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.28 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.57-7.62 (2H, m), 7.66 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.82 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

融点: 233-235 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

【0362】実施例256

4'-クロロ-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキシアミド

【化441】



参考例115で得られた5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.08 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.34 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.46 (8H, bs), 2.75 (2H, t, J

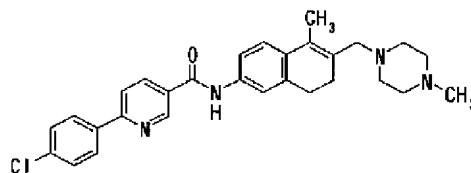
$=7.8$ Hz), 3.16 (2H, s), 7.28 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.43-7.47 (3H, m), 7.51 (1H, s), 7.56 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J=8.4$ Hz).

融点: 216-218 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例257

6-(4-クロロフェニル)-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル]ニコチンアミド

【化442】



参考例115で得られた5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

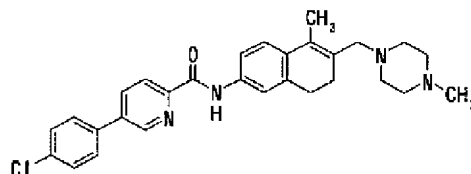
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.35 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.46 (8H, bs), 2.75 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.16 (2H, s), 7.28 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.43-7.50 (4H, m), 7.83 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.01 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 9.13 (1H, s).

融点: 219-221 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

【0363】実施例258

5-(4-クロロフェニル)-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンル]-2-ピリジンカルボキシアミド

【化443】



参考例115で得られた5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

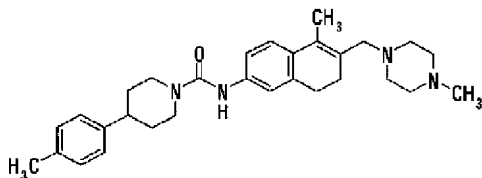
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.09 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.35 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.45 (8H, bs), 2.77 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 3.16 (2H, s), 7.30 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.49-7.63 (6H, m), 8.05 (1H, dd, $J=2.4$ Hz, 8.4 Hz), 8.36 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.79 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 9.97 (1H, s).

融点: 177-179 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例259

N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化444】



参考例115で得られた5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

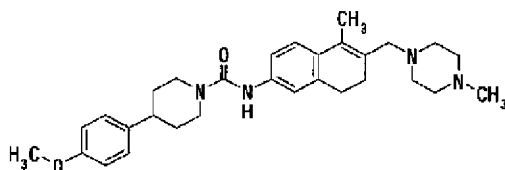
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-1.78 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.29 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.33 (3H, s), 2.46 (8H, bs), 2.65-2.72 (3H, m), 2.93-3.03 (2H, m), 3.13 (2H, s), 4.18-4.23 (2H, m), 6.40 (1H, s), 7.09-7.24 (7H, m).

融点: 176-178 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

【0364】実施例260

4-(4-メトキシフェニル)-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化445】



参考例115で得られた5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

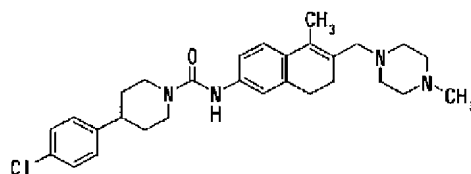
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.68-1.92 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.29 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.45 (8H, bs), 2.67-2.72 (3H, m), 2.95-3.02 (2H, m), 3.14 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.18-4.22 (2H, m), 6.36 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.12-7.21 (5H, m).

融点: 175-177 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

実施例261

4-(4-クロロフェニル)-N-[5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレニル]-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化446】



参考例115で得られた5-メチル-6-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2-ナフタレンアミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

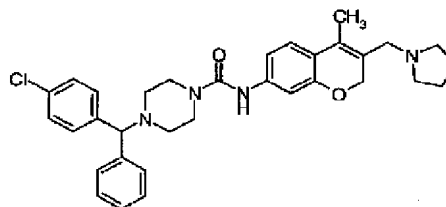
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67-1.92 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.29 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.45 (8H, bs), 2.67-2.72 (3H, m), 2.95-3.02 (2H, m), 3.14 (2H, s), 4.18-4.23 (2H, m), 6.36 (1H, s), 7.13-7.30 (7H, m).

融点: 141-143 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル)

【0365】実施例262

4-[(4-クロロフェニル)(フェニル)メチル]-N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]-1-ピペラジンカルボキシアミド

【化447】



参考例107で得た4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

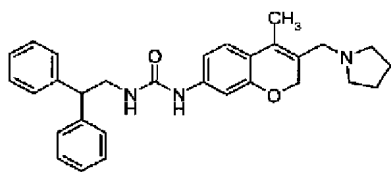
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76 (4H, s), 2.01 (3H, s), 2.42 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 2.49 (4H, s), 3.22 (2H, s), 3.48 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 4.24 (1H, s), 4.68 (2H, s), 6.23 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.19-7.61 (9H, m).

融点: 104-106 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン)

実施例263

N-(2,2-ジフェニルエチル)-N'-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]ウレア

【化448】



参考例107で得た4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

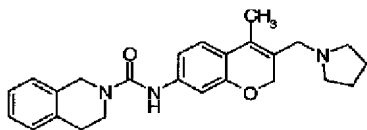
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76 (4H, s), 1.99 (3H, s), 2.49 (4H, s), 3.22 (2H, s), 3.83 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 4.18 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 4.66 (2H, s), 4.96 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.20-7.30 (10H, m).

融点: 166-168 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-*n*-ヘキサン)

【0366】実施例264

N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリンカルボキシアミド

【化449】



参考例107で得た4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

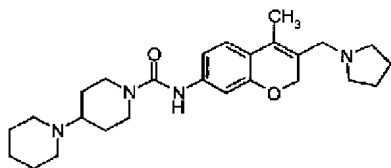
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76 (4H, s), 2.02 (3H, s), 2.49 (4H, s), 2.92 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 3.23 (2H, s), 3.71 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 4.65 (2H, s), 4.68 (2H, s), 6.43 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.02-7.22 (6H, m).

融点: 135-137 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-*n*-ヘキサン)

実施例265

N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]-4-(1-ピペリジニル)-1-ピペリジンカルボキシアミド

【化450】



製剤例1

- (1) 参考例25で得られた化合物
- (2) ラクトース

参考例107で得た4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例99と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

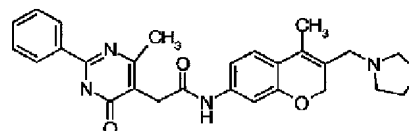
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27-1.89 (14H, m), 2.02 (3H, s), 2.49-2.51 (9H, m), 2.83-2.90 (2H, m), 3.23 (2H, s), 4.08-4.12 (2H, m), 4.68 (2H, s), 6.31 (1H, s), 6.80 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J=2.4$ Hz, 8.4 Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.4$ Hz).

融点: 98-100 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-*n*-ヘキサン)

【0367】実施例266

2-(4-メチル-6-オキソ-2-フェニル-1,6-ジヒドロ-5-ピリミジニル)-N-[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]アセトアミド

【化451】



参考例107で得た4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

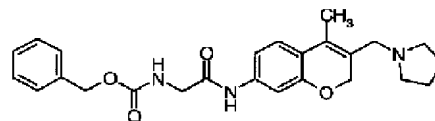
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.76 (4H, s), 1.98 (3H, s), 2.49 (4H, s), 2.61 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.65 (2H, s), 4.65 (2H, s), 6.86-7.00 (4H, m), 7.54 (3H, s), 8.01 (2H, s), 8.87 (1H, s).

融点: 255-257 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-*n*-ヘキサン)

実施例267

ベンジル 2-[[4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-イル]アミノ]-2-オキソエチルカルバメート

【化452】



参考例107で得た4-メチル-3-(1-ピロリジニルメチル)-2H-クロメン-7-アミンを用いて、実施例1と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78 (4H, s), 2.03 (3H, s), 2.53 (4H, s), 3.26 (2H, s), 3.99 (2H, d, $J=4.8$ Hz), 4.71 (2H, s), 5.17 (2H, s), 5.50 (1H, bs), 7.00-7.14 (4H, m), 7.36 (5H, s), 7.80 (1H, bs).

融点: 143-145 °C (結晶化溶媒: 酢酸エチル-*n*-ヘキサン)

【0368】

50mg

34mg

(3) トウモロコシ澱粉	10.6mg
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20mg
計	120mg

常法に従い上記(1)～(6)を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

【0369】

製剤例2

(1) 実施例1で得られた化合物	50mg
(2) ラクトース	34mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6mg
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20mg
計	120mg

常法に従い上記(1)～(6)を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

【0370】参考例1-1 ラット脳由来cDNAを用いたPCR法によるラットSLC-1 受容体cDNAの増幅

ラット脳由来poly (A) +RNA (クローンテック社)を鋳型とし、ランダムプライマーを用いて逆転写反応を行なった。逆転写反応は、タカラRNA PCR ver. 2キットの試薬を使用した。次にこの逆転写生成物を鋳型として用い、配列番号: 1および2の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅を行なった。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5'側に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加され、また3'側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるように、5'側および3'側にそれぞれの制限酵素の認識配列を付加した。反応液の組成は、cDNA鋳型5 μl、合成DNAプライマー各0.4 μM、0.25 mM dNTPs、pfu (ストラタジーン社) DNAポリメラーゼ0.5 μlおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μlとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー (パーキンエルマー社)を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、60℃・30秒、72℃・150秒のサイクルを35回繰り返し、最後に72℃で10分間反応させた。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【0371】参考例1-2 PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

参考例1-1で行なったPCR後の反応産物は0.8%の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-ScriptTM Amp SK(+)クローニングキット (ストラタジーン社)の処方に従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK(+)ハサブク

ローニングした。これをエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) XL-1 Blue (ストラタジーン)に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、形質転換体*E. coli* XL-1 Blue/ラットSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 miniprep (キアゲン社)を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られた3クローンの配列を解析し全ての配列が報告されているラットSLC-1タンパク質 (配列番号: 3)をコードするcDNA配列 (Lakaye, B. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1401, pp. 216-220 (1998), accession No. AF08650)の5'側にSal I認識配列が付加し、3'側にSpe I認識配列が付加した遺伝子配列と一致することを確認した (配列番号: 4)。

【0372】参考例1-3 ラットSLC-1発現CHO細胞の作製

参考例1-2で配列が確認されたラット脳由来のSLC-1の全長アミノ酸配列をコードし、5'側にSal I認識配列が付加し、また3'側にSpe I認識配列を付加した遺伝子が導入されたプラスミドによって形質転換された*E. coli*のクローンよりPlasmid Midi Kit (キアゲン社)を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKKO-111H (Hinuma, S. et

al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)記載のpAKK01.11Hと同一のベクタープラスミド)に加え、T4ライゲース(宝酒造)を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKK0- SLC-1を構築した。pAKK0- SLC-1で形質転換した*E. coli* DH5 (トローヨーボー)を培養後、Plasmid Midi Kit (キアゲン社)を用いてpAKK0- SLC-1のプラスミドDNAを調製した。これをCellPfect Transfection Kit (アマシャムファルマシアバイオテック社)を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr⁻細胞に導入した。10 μ gのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に 5×10^5 または 1×10^6 個のCHO dhfr⁻細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEM α 培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEM α 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるSLC-1発現CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンを選択した。

【0373】参考例1-4 全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量の高いCHO/ SLC-1細胞株の選択 参考例1-3で樹立されたCHO/ SLC-1株56クローンの全長ラットSLC-1レセプター蛋白質mRNAの発現量をCytostar T Plate (アマシャムファルマシアバイオテック社)を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/ SLC-1株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに 2.5×10^4 個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、³⁵Sラベルした配列番号: 5のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射活性をTopcounterで測定した。放射活性の高い株がmRNA発現量が高い。mRNA発現量の高い3クローンの中から、特にクローン番号44を主に用いた。

【0374】参考例1-5 ヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの単離 ヒト胎児脳由来cDNA library (SUPERScript™ cDNA Library; GIBCOBRL社)を、Genetrappor cDNA positive selection system (GIBCOBRL社)のマニュアルに従って、ファージF1 エンドヌクレアーゼを用いて、DNAにnickを入れた後、エシエリヒア コリ エキソヌクレアーゼ I IIで消化することにより、1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA libraryを調製した。Kolakowski Jr.ら (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258)の報告に基づいて作製した配列番号: 6の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092の1434-1451に相当)の3'末端にbiotin-14-dCTPをTerminal Deoxynucleotidyl Transferaseを用いて付加し、biotin化オリゴヌクレオチドを調製した。反応液の組成、反応時間はマニュアルに従った。1本鎖ヒト胎児脳由来cDNA library 4 μ gを

95℃で1分保温した後、氷上で急冷し、biotin化オリゴヌクレオチド20 ngを加え、37℃で1時間、添付ハイブリダイゼーションバッファーでハイブリダイズした。ストレプトアビジンビーズを加え、MAGNA-SEP Magnetic Particle Separator (GIBCOBRL社)を用いて、biotin化オリゴヌクレオチドにハイブリダイズした1本鎖ヒト胎児脳由来cDNAを単離し、Kolakowski Jr.らの報告 (Kolakowski Jr., et al (1996) FEBS Lett. Vol. 398, pp. 253-258)に基づいて作製した配列番号: 7の合成オリゴヌクレオチド (accession No. U71092の1011-1028に相当) 50ngをプライマーにしてマニュアルに従って相補鎖を合成し、2本鎖プラスミドとした。

【0375】参考例1-6 単離したヒトSLC-1 cDNAを含むプラスミドの塩基配列の決定 参考例1-5で得られたプラスミドをELECTROMAX™ DH10B™ Cellsにエレクトロポレーション法で導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリン及びX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝でつづいて分離し、形質転換体*E. coli* DH10B/hSLC-1を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep 8 mini prep (キアゲン社)を用いてプラスミドDNAを精製した。塩基配列決定のための反応は、DyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。その結果、配列番号: 8に示す配列が得られた。ここに得られた塩基配列がコードするアミノ酸配列 (配列番号: 9) は、Lakayeらの報告 (Lakaye, B. et al. (1998) Biochem. Biophys. Acta, vol. 1401, pp. 216-220)において、ヒトSLC-1の配列を含むヒト染色体DNA配列 (accession number: Z86090) をもとにしてラットSLC-1から類推された配列として推定されていたヒトSLC-1アミノ酸配列とは異なっており、推定配列のさらに69及び64アミノ酸上流に開始コドンであるATGがmRNA上で存在することを示している。この配列をコードするDNAを含むプラスミドによる形質転換体*Escherichia coli* DH10B/phSLC1L8をIFOおよびNIBHに寄託した。

【0376】参考例1-7 ヒト胎児脳由来cDNAを用いたPCR法によるヒトSLC-1cDNAの増幅 ジーントラップ法によりクローニングされたヒトSLC-1 DNA配列を含むプラスミドを鋳型とし、配列番号: 10および11の合成DNAプライマーと配列番号: 12および13の合成DNAプライマーを用いてPCR法による増幅をそれぞれ行なった。前者の増幅DNAをヒトSLC-1(S)と、後者の増幅DNAをヒトSLC-1(L)と命名した。合成DNAプライマーは受容体蛋白に翻訳される領域の遺伝子が増幅されるように構築したが、その際に遺伝子の5'側に制限酵素Sal Iの認識する塩基配列が付加され、また3'側に制限酵素Spe Iの認識する塩基配列が付加されるように、5'側および3'側にそれぞれの制限酵素の認

識配列を付加した。ヒトSLC-1(S)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1DNA配列を含むプラスミド鋳型5 μ l、合成DNAプライマー各0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5 μ lおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、57℃・60秒、72℃・150秒のサイクルを25回繰り返す、最後に72℃・10分保温した。また、ヒトSLC-1(L)増幅の反応液の組成は、ヒトSLC-1DNA配列を含むプラスミド鋳型5 μ l、合成DNAプライマー各0.4 μ M、0.2 mM dNTPs、pfuDNAポリメラーゼ0.5 μ lおよび酵素に付属のバッファーで、総反応量は50 μ lとした。増幅のためのサイクルはサーマルサイクラー（パーキンエルマー社）を用い、94℃・60秒の加熱の後、94℃・60秒、60℃・60秒、72℃・3分のサイクルを25回繰り返す、最後に72℃・10分保温した。増幅産物の確認は、0.8%アガロースゲル電気泳動の後、エチジウムブロマイド染色によって行なった。

【0377】参考例1-8 PCR産物のプラスミドベクターへのサブクローニングおよび挿入cDNA部分の塩基配列の解読による増幅cDNA配列の確認

参考例1-7で行なったPCR後の反応産物は0.8%の低融点アガロースゲルを用いて分離し、バンドの部分のカミソリで切り出した後、細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なってDNAを回収した。PCR-Script™ Amp SK(+)クローニングキット（ストラタジーン社）の処方に従い、回収したDNAをプラスミドベクターpCR-Script Amp SK(+)へサブクローニングした。これをエシエリヒア コリ (*Escherichia coli*) DH5 α competent cell (トローボー) に導入して形質転換した後、cDNA挿入断片を持つクローンをアンピシリンおよびX-galを含むLB寒天培地中で選択し、白色を呈するクローンのみを滅菌したつま楊枝を用いて分離し、ヒトSLC-1(S)の形質転換体E. coli DH5 α /hSLC-1(S)とヒトSLC-1(L)の形質転換体E. coli DH5 α /hSLC-1(L)を得た。個々のクローンをアンピシリンを含むLB培地で一晚培養し、QIA prep8 mini prep (ギアゲン社)を用いてプラスミドDNAを調製した。調製したDNAの一部を用いて制限酵素Sal IおよびSpe Iによる切断を行ない、挿入されている受容体cDNA断片の大きさを確認した。塩基配列の決定のための反応はDyeDeoxy Terminator Cycle Sequence Kit (パーキンエルマー社)を用いて行ない、蛍光式自動シーケンサーを用いて解読した。得られたクローンの配列は、ヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号: 10および11の合成DNAプライマーで増幅されるべきDNA配列(配列番号: 14)およびヒトSLC-1遺伝子を鋳型として配列番号: 12および13の合成DNAプライマーで増幅されるべきDNA配列(配列番号: 15)にそれぞれ一致した。

【0378】参考例1-9 ヒトSLC-1(S)発現CHO細胞

およびヒトSLC-1(L)発現CHO細胞の作製

参考例1-8で配列が確認されたヒトSLC-1(S)と、ヒトSLC-1(L)が導入されたプラスミドによって形質転換されたE. coliのクローンよりPlasmid Midi Kit (ギアゲン社)を用いてプラスミドを調製し、制限酵素Sal IおよびSpe Iで切断してインサート部分を切り出した。インサートDNAは電気泳動後、アガロースゲルからカミソリで切り出し、次に細片化、フェノール抽出、フェノール・クロロホルム抽出、エタノール沈殿を行なって回収した。このインサートDNAをSal IおよびSpe Iで切断した動物細胞発現用ベクタープラスミドpAKK0-111H (Hinuma, S. et al. Biochim. Biophys. Acta, Vol. 1219, pp. 251-259 (1994)記載のpAKK01.11Hと同一のベクタープラスミド)に加え、T4ライゲース(宝酒造)を用いてライゲーションを行ない、蛋白発現用プラスミドpAKK0-hSLC-1(S)とpAKK0-hSLC-1(L)を構築した。pAKK0-hSLC-1(S)およびpAKK0-hSLC-1(L)で形質転換したE. coli DH5 α (トローボー)を培養後、Plasmid Midi Kit (ギアゲン社)を用いてpAKK0-hSLC-1(S)とpAKK0-hSLC-1(L)のプラスミドDNAを調製した。これをCellPhect Transfection Kit (アマシャムファルマシアバイオテック社)を用い添付のプロトコルに従ってCHO dhfr⁻細胞に導入した。10 μ gのDNAをリン酸カルシウムとの共沈懸濁液とし、24時間前に5 $\times 10^5$ または1 $\times 10^6$ 個のCHO dhfr⁻細胞を播種した10 cmシャーレに添加した。10%ウシ胎児血清を含むMEM α 培地で1日間培養した後、継代し、選択培地である10%透析ウシ胎児血清を含む核酸不含MEM α 培地で培養した。選択培地中で増殖してくるヒトSLC-1(S)遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー56クローンおよび、ヒトSLC-1(L)遺伝子導入CHO細胞である形質転換細胞のコロニー61クローンを選択した。

【0379】参考例1-10 ヒトSLC-1(S)およびヒトSLC-1(L) mRNAの発現量の高い遺伝子導入細胞株の選択
参考例1-9で樹立されたCHO/hSLC-1(S)株56クローンおよびCHO/hSLC-1(L)株61クローンのmRNAの発現量をCytostar T Plate (アマシャムファルマシアバイオテック社)を用い、添付のプロトコルに従って以下のように測定した。CHO/hSLC-1(S)株およびCHO/hSLC-1(L)株の各クローンをCytostar T Plateの各wellに2.5 $\times 10^4$ 個ずつ播種して24時間培養した後、10%ホルマリンによって細胞を固定した。各wellに0.25% Triton X-100を添加して細胞の透過性をあげた後、³⁵Sラベルした配列番号: 16のriboprobeを加えてハイブリダイズさせた。20 mg/mlのRNaseAを各wellに加えて遊離のriboprobeを消化し、プレートをよく洗浄した後、ハイブリダイズしたriboprobeの放射性活性をTopcounterで測定した。放射性活性の高い株がmRNA発現量が高い。mRNA発現量の高い7クローンの中から、特にクローン番号57を主に用いた。

【0380】実験例1 被験化合物のGTP γ Sバインディングアッセイを用いたアンタゴニスト活性の測定

参考例1-10で得られたヒトSLC-1発現CHO細胞クローン57および参考例1-4で得られたラットSLC-1発現CHO細胞クローン44を用いて、以下の方法により膜画分を調製した。5 mM EDTA(エチレンジアミン四酢酸)を添加したリン酸緩衝生理食塩水(pH 7.4)にヒト、およびラットSLC-1発現CHO細胞(1×10^8 個)を浮遊させ、遠心した。細胞のペレットにホモジネートバッファー(10 mM NaHCO₃、5 mM EDTA、pH 7.5)を10 ml加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400×gで15分間遠心して得られた上清をさらに100,000×gで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2 mlのアッセイバッファー[50 mM Tris-HCl(pH 7.5)、1 mM EDTA、0.1% BSA(ウシ血清アルブミン)、10 mM MgCl₂、100mM NaCl、1μM GDP(グアノシン5'-三リン酸)、0.25 mM PMSF(フェニルメチルスルホニルフルオリド)、1mg/ml ペプスタチン、20 mg/ml ロイペプチン、10mg/ml フォスフォラミドン]に懸濁し、100,000×gで1時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び20 mlのアッセイバッファーに懸濁し、分注後-80℃で保存し、使用の都度解凍して用いた。被験化合物のアンタゴニスト活性の測定は以下の通り実施した。ポリプロピレン製の96穴プレートに、アッセイバッファーで希釈したSLC-1発現CHO細胞膜画分171μlを分注した後、DMSO溶液で希釈した 3×10^{-10} M MCH 2μl、種々の濃度に希釈した被験化合物溶液2μl、および[³⁵S]-Guanosine 5'-(γ-thio)

triphosphate(第一化学薬品 社製) 25μlを、それぞれ添加した(細胞膜終濃度: 20μg/ml、[³⁵S]-Guanosine 5'-(γ-thio)triphosphate終濃度: 0.33nM)。この反応液を25℃で1時間、攪拌しながら反応させた後、グラスフィルター(GF-C)を用いて吸引ろ過し、さらに洗浄液(50mM Tris-HCl緩衝液 pH7.5) 300μlで3回洗浄した。グラスフィルターに液体シンチレーターを50 ml添加し、残った放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。結合阻害率(%)=(化合物とMCHを添加したときの放射活性-DMSO溶液を添加したときの放射活性)÷(MCHを添加したときの放射活性-DMSO溶液を添加したときの放射活性)×100として、結合阻害率(%)から化合物のIC₅₀値を算出した。

【0381】結果を以下に示す。

化合物番号	阻害活性 (IC ₅₀ 値: nM)
参考例 25	90
実施例 1	40

【0382】

【発明の効果】化合物(I)、(I')およびそれらの塩は、優れたMCH受容体拮抗作用を有しており、肥満症などの予防・治療剤として有用である。

【0383】

【配列表】

[SEQUENCE LISTING]

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Melanin Concentrating Hormone Antagonist

<130> B00261

<150> JP 11-266298

<151> 1999-09-20

<150> JP 11-357889

<151> 1999-12-16

<150> JP 2000-126272

<151> 2000-04-20

<160> 16

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TG 32

<210> 2

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<;220>;

<;223>;

<;400>; 2

ACTAGTTCAG GTGCCTTTC TTTCTGTCCT CT 32

<;210>; 3

<;211>; 353

<;212>; PRT

<;213>; Rat

<;400>; 3

Met Asp Leu Gln Thr Ser Leu Leu Ser Thr Gly Pro Asn Ala Ser Asn

1 5 10 15

Ile Ser Asp Gly Gln Asp Asn Leu Thr Leu Pro Gly Ser Pro Pro Arg

20 25 30

Thr Gly Ser Val Ser Tyr Ile Asn Ile Ile Met Pro Ser Val Phe Gly

35 40 45

Thr Ile Cys Leu Leu Gly Ile Val Gly Asn Ser Thr Val Ile Phe Ala

50 55 60

Val Val Lys Lys Ser Lys Leu His Trp Cys Ser Asn Val Pro Asp Ile

65 70 75 80

Phe Ile Ile Asn Leu Ser Val Val Asp Leu Leu Phe Leu Leu Gly Met

85 90 95

Pro Phe Met Ile His Gln Leu Met Gly Asn Gly Val Trp His Phe Gly

100 105 110

Glu Thr Met Cys Thr Leu Ile Thr Ala Met Asp Ala Asn Ser Gln Phe

115 120 125

Thr Ser Thr Tyr Ile Leu Thr Ala Met Thr Ile Asp Arg Tyr Leu Ala

130 135 140

Thr Val His Pro Ile Ser Ser Thr Lys Phe Arg Lys Pro Ser Met Ala

145 150 155 160

Thr Leu Val Ile Cys Leu Leu Trp Ala Leu Ser Phe Ile Ser Ile Thr

165 170 175

Pro Val Trp Leu Tyr Ala Arg Leu Ile Pro Phe Pro Gly Gly Ala Val

180 185 190

Gly Cys Gly Ile Arg Leu Pro Asn Pro Asp Thr Asp Leu Tyr Trp Phe

195 200 205

Thr Leu Tyr Gln Phe Phe Leu Ala Phe Ala Leu Pro Phe Val Val Ile

210 215 220

Thr Ala Ala Tyr Val Lys Ile Leu Gln Arg Met Thr Ser Ser Val Ala

225 230 235 240

Pro Ala Ser Gln Arg Ser Ile Arg Leu Arg Thr Lys Arg Val Thr Arg

245 250 255

Thr Ala Ile Ala Ile Cys Leu Val Phe Phe Val Cys Trp Ala Pro Tyr

260 265 270

Tyr Val Leu Gln Leu Thr Gln Leu Ser Ile Ser Arg Pro Thr Leu Thr

275 280 285

Phe Val Tyr Leu Tyr Asn Ala Ala Ile Ser Leu Gly Tyr Ala Asn Ser

290	295	300	
Cys Leu Asn Pro Phe Val Tyr Ile Val Leu Cys Glu Thr Phe Arg Lys			
305	310	315	320
Arg Leu Val Leu Ser Val Lys Pro Ala Ala Gln Gly Gln Leu Arg Thr			
	325	330	335
Val Ser Asn Ala Gln Thr Ala Asp Glu Glu Arg Thr Glu Ser Lys Gly			
	340	345	350

Thr

<;210>; 4

<;211>; 1074

<;212>; DNA

<;213>; Rat

<;400>; 4

GTCGACATGG ATCTGCAAAC CTCGTTGCTG TCCACTGGCC CCAATGCCAG CAACATCTCC 60

GATGGCCAGG ATAATCTCAC ATTGCCGGGG TCACCTCCTC GCACAGGGAG TGTCTCCTAC 120

ATCAACATCA TTATGCCTTC CGTGTTTGGT ACCATCTGTC TCCTGGGCAT CGTGGGAAAC 180

TCCACGGTCA TCTTTGCTGT GGTGAAGAAG TCCAAGCTAC ACTGGTGCAG CAACGTCCCC 240

GACATCTTCA TCATCAACCT CTCTGTGGTG GATCTGCTCT TCCTGCTGGG CATGCCTTTC 300

ATGATCCACC AGCTCATGGG GAACGGCGTC TGGCACTTTG GGGAAACCAT GTGCACCCTC 360

ATCACAGCCA TGGACGCCAA CAGTCAGTTC ACTAGCACCT ACATCCTGAC TGCCATGACC 420

ATTGACCCTT ACTTGGCCAC CGTCCACCCC ATCTCCTCCA CCAAGTCCG GAAGCCCTCC 480

ATGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCGCTCTCCT TCATCAGTAT CACCCCTGTG 540

TGGCTCTACG CCAGGCTCAT TCCCTTCCA GGGGGTGCTG TGGGCTGTGG CATCCGCCTG 600

CCAAACCCGG AACTGACCT CTA CTGTTTCC ACTCTGTACC AGTTTTTCCT GGCCTTTGCC 660

CTTCCGTTTG TGGTCATTAC CGCCGCATAC GTGAAAATAC TACAGCGCAT GACGTCTTCG 720

GTGGCCCCAG CCTCCCAACG CAGCATCCGG CTTCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACGGCC 780

ATTGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCT ACTATGTGCT GCAGCTGACC 840

CAGCTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCAGC TTTGTCTACT TGTACAACGC GGCCATCAGC 900

TTGGGCTATG CTAACAGCTG CCTGAACCCC TTTGTGTACA TAGTGCTCTG TGAGACCTTT 960

CGAAAACGCT TGGTGTGTGC AGTGAAGCCT GCAGCCAGG GGCAGCTCCG CACGGTCAGC 1020

AACGCTCAGA CAGCTGATGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

<;210>; 5

<;211>; 262

<;212>; RNA

<;213>; Rat

<;400>; 5

GCGAAUUGGG UACCGGGCCC CCCUCGAGG UCGACGGUUAU CGAUAAAGCUU GAUAUCGAAU 60

UCCUGCAGCC CGGGGAUCC GCCCACUAGU UCAGGUGCCU UUGCUUUCUG UCCUCUCCUC 120

AUCAGCUGUC UGAGCGUUGC UGACCGUGCG GAGCUGCCCC UGGGUGCAG GCUUCACUGA 180

CAACACCAAG CGUUUCGAA AGGUCUCACA GAGCACUAUG UACACAAAGG GGUUCAGGCA 240

GCUGUUAACA UAGCCCAAGC UG 262

<;210>; 6

<;211>; 18

<;212>; DNA

<;213>; Artificial Sequence

<;220>;

<;223>;

<;400>; 6

CAACAGCTGC CTCAACCC 18
 <;210>; 7
 <;211>; 18
 <;212>; DNA
 <;213>; Artificial Sequence
 <;220>;
 <;223>;
 <;400>; 7

CCTGGTGATC TGCCTCCT 18
 <;210>; 8
 <;211>; 1275
 <;212>; DNA
 <;213>; Human
 <;400>; 8

TAGGTGATGT CAGTGGGAGC CATGAAGAAG GGAGTGGGGA GGGCAGTTGG GCTTGGAGGC 60
 GGCAGCGGCT GCCAGGCTAC GGAGGAAGAC CCCCTTCCCA ACTGCGGGGC TTGCGCTCCG 120
 GGACAAGGTG GCAGGCGCTG GAGGCTGCCG CAGCCTGCGT GGGTGGAGGG GAGCTCAGCT 180
 CGGTTGTGGG AGCAGGCGAC CGGCACTGGC TGGATGGACC TGGAAGCCTC GCTGCTGCCC 240
 ACTGGTCCCA ACGCCAGCAA CACCTCTGAT GGCCCCGATA ACCTCACTTC GGCAGGATCA 300
 CCTCCTCGCA CGGGGAGCAT CTCCTACATC AACATCATCA TGCCTTCGGT GTTCGGCACC 360
 ATCTGCCTCC TGGGCATCAT CGGGAATCC ACGGTCATCT TCGCGGTCGT GAAGAAGTCC 420
 AAGCTGCACT GGTGCAACAA CGTCCCGAC ATCTTCATCA TCAACCTCTC GGTAGTAGAT 480
 CTCCTCTTTC TCCTGGGCAT GCCCTTCATG ATCCACCAGC TCATGGGCAA TGGGGTGTGG 540
 CACTTTGGGG AGACCATGTG CACCCTCATC ACGGCCATGG ATGCCAATAG TCAGTTCACC 600
 AGCACCTACA TCCTGACCGC CATGGCCATT GACCGCTACC TGCCCACTGT CCACCCCATC 660
 TCTTCCACGA AGTTCCGGAA GCCCTCTGTG GCCACCCTGG TGATCTGCCT CCTGTGGGCC 720
 CTCTCCTTCA TCAGCATCAC CCCTGTGTGG CTGTATGCCA GACTCATCCC CTTCCAGGA 780
 GGTGCACTGG GCTGCGGCAT ACGCCTGCCC AAGCCAGACA CTGACCTCTA CTGGTTCACC 840
 CTGTACCACT TTTTCTGGC CTTTGCCCTG CTTTGTGTGG TCATCACAGC CGCATACTGT 900
 AGGATCCTGC AGCGCATGAC GTCCTCAGTG GCGCCGCGCT CCCAGCGCAG CATCCGGCTG 960
 CGGACAAAGA GGGTGACCG CACAGCCATC GCCATCTGTC TGGTCTTCTT TGTGTGCTGG 1020
 GCACCTACT ATGTGCTACA GCTGACCCAG TTGTCCATCA GCGCCCGAC CCTCACCTTT 1080
 GTCTACTTAT ACAATGCGGC CATCAGCTTG GGCTATGCCA ACAGCTGCCT CAACCCCTTT 1140
 GTGTACATCG TGCTCTGTGA GACGTTCCGC AAACGCTTGG TCCTGTCGGT GAAGCCTGCA 1200
 GCCCAGGGGC AGCTTCGCGC TGTCAGCAAC GCTCAGACGG CTGACGAGGA GAGGACAGAA 1260
 AGCAAAGGCA CCTGA 1275
 <;210>; 9

<;211>; 422
 <;212>; PRT
 <;213>; Human
 <;400>; 9

MeT Ser Val Gly Ala MeT Lys Lys Gly Val Gly Arg Ala Val Gly Leu
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ser Gly Cys Gln Ala Thr Glu Glu Asp Pro Leu Pro Asn
 20 25 30
 Cys Gly Ala Cys Ala Pro Gly Gln Gly Gly Arg Arg Trp Arg Leu Pro

35					40					45					
Gln	Pro	Ala	Trp	Val	Glu	Gly	Ser	Ser	Ala	Arg	Leu	Trp	Glu	Gln	Ala
50					55					60					
Thr	Gly	Thr	Gly	Trp	Met	Asp	Leu	Glu	Ala	Ser	Leu	Leu	Pro	Thr	Gly
65					70					75					80
Pro	Asn	Ala	Ser	Asn	Thr	Ser	Asp	Gly	Pro	Asp	Asn	Leu	Thr	Ser	Ala
85					90					95					
Gly	Ser	Pro	Pro	Arg	Thr	Gly	Ser	Ile	Ser	Tyr	Ile	Asn	Ile	Ile	Met
100					105					110					
Pro	Ser	Val	Phe	Gly	Thr	Ile	Cys	Leu	Leu	Gly	Ile	Ile	Gly	Asn	Ser
115					120					125					
Thr	Val	Ile	Phe	Ala	Val	Val	Lys	Lys	Ser	Lys	Leu	His	Trp	Cys	Asn
130					135					140					
Asn	Val	Pro	Asp	Ile	Phe	Ile	Ile	Asn	Leu	Ser	Val	Val	Asp	Leu	Leu
145					150					155					160
Phe	Leu	Leu	Gly	Met	Pro	Phe	Met	Ile	His	Gln	Leu	Met	Gly	Asn	Gly
165					170					175					
Val	Trp	His	Phe	Gly	Glu	Thr	Met	Cys	Thr	Leu	Ile	Thr	Ala	Met	Asp
180					185					190					
Ala	Asn	Ser	Gln	Phe	Thr	Ser	Thr	Tyr	Ile	Leu	Thr	Ala	Met	Ala	Ile

195						200						205					
Asp	Arg	Tyr	Leu	Ala	Thr	Val	His	Pro	Ile	Ser	Ser	Thr	Lys	Phe	Arg		
210						215						220					
Lys	Pro	Ser	Val	Ala	Thr	Leu	Val	Ile	Cys	Leu	Leu	Trp	Ala	Leu	Ser		
225						230						235				240	
Phe	Ile	Ser	Ile	Thr	Pro	Val	Trp	Leu	Tyr	Ala	Arg	Leu	Ile	Pro	Phe		
245						250						255					
Pro	Gly	Gly	Ala	Val	Gly	Cys	Gly	Ile	Arg	Leu	Pro	Asn	Pro	Asp	Thr		
260						265						270					
Asp	Leu	Tyr	Trp	Phe	Thr	Leu	Tyr	Gln	Phe	Phe	Leu	Ala	Phe	Ala	Leu		
275						280						285					
Pro	Phe	Val	Val	Ile	Thr	Ala	Ala	Tyr	Val	Arg	Ile	Leu	Gln	Arg	Met		
290						295						300					
Thr	Ser	Ser	Val	Ala	Pro	Ala	Ser	Gln	Arg	Ser	Ile	Arg	Leu	Arg	Thr		
305						310						315				320	
Lys	Arg	Val	Thr	Arg	Thr	Ala	Ile	Ala	Ile	Cys	Leu	Val	Phe	Phe	Val		
325						330						335					
Cys	Trp	Ala	Pro	Tyr	Tyr	Val	Leu	Gln	Leu	Thr	Gln	Leu	Ser	Ile	Ser		
340						345						350					
Arg	Pro	Thr	Leu	Thr	Phe	Val	Tyr	Leu	Tyr	Asn	Ala	Ala	Ile	Ser	Leu		
355						360						365					
Gly	Tyr	Ala	Asn	Ser	Cys	Leu	Asn	Pro	Phe	Val	Tyr	Ile	Val	Leu	Cys		
370						375						380					
Glu	Thr	Phe	Arg	Lys	Arg	Leu	Val	Leu	Ser	Val	Lys	Pro	Ala	Ala	Gln		
385						390						395				400	
Gly	Gln	Leu	Arg	Ala	Val	Ser	Asn	Ala	Gln	Thr	Ala	Asp	Glu	Glu	Arg		
405						410						415					
Thr						Glu						Ser					
Lys						Gly						Thr					

420

```

<;210>; 10
<;211>; 31
<;212>; DNA
<;213>; Artificial Sequence
<;220>;
<;223>;
<;400>; 10
GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG C    31
<;210>; 11
<;211>; 31
<;212>; DNA
<;213>; Artificial Sequence
<;220>;
<;223>;
<;400>; 11
ACTAGTTCAG GTGCCTTTGC TTTCTGTCCT C    31
<;210>; 12
<;211>; 33
<;212>; DNA
<;213>; Artificial Sequence
<;220>;
<;223>;
<;400>; 12
AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGG    33
<;210>; 13
<;211>; 33
<;212>; DNA
<;213>; Artificial Sequence
<;220>;

<;223>;
<;400>; 13
AACTAGTTCA GGTGCCTTTG CTTTCTGTCC TCT    33
<;210>; 14
<;211>; 1074
<;212>; DNA
<;213>; Human
<;400>; 14
GTCGACATGG ACCTGGAAGC CTCGCTGCTG CCCACTGGTC CCAACGCCAG CAACACCTCT    60
GATGGCCCCG ATAACCTCAC TTCGGCAGGA TCACCTCCTC GCACGGGGAG CATCTCCTAC    120
ATCAACATCA TCATGCCTTC GGTGTTCCGC ACCATCTGCC TCCTGGGCAT CATCGGGAAC    180
TCCACGGTCA TCTTCGCGGT CGTGAAGAAG TCCAAGCTGC ACTGGTGCAA CAACGTCCCC    240
GACATCTTCA TCATCAACCT CTCGGTAGTA GATCTCCTCT TTCTCCTGGG CATGCCCTTC    300
ATGATCCACC AGTCATGGG CAATGGGGTG TGGCACTTTG GGGAGACCAT GTGCACCCTC    360
ATCACGGCCA TGGATGCCAA TAGTCAGTTC ACCAGCACCT ACATCCTGAC CGCCATGGCC    420
ATTGACCGCT ACCTGGCCAC TGTCCACCCC ATCTCTTCCA CGAAGTTCCG GAAGCCCTCT    480

```

```

GTGGCCACCC TGGTGATCTG CCTCCTGTGG GCCCTCTCCT TCATCAGCAT CACCCCTGTG 540
TGGCTGTATG CCAGACTCAT CCCCTTCCCA GGAGGTGCAG TGGGCTGCGG CATAAGCCTG 600
CCCAACCCAG AACTGACCT CTACTGGTTC ACCCTGTACC AGTTTTTCCT GGCCTTTGCC 660
CTGCCTTTTG TGGTCATCAC AGCCGCATAC GTGAGGATCC TGCAGCGCAT GACGTCCTCA 720
GTGGCCCCCG CCTCCCAGCG CAGCATCCGG CTGCGGACAA AGAGGGTGAC CCGCACAGCC 780
ATCGCCATCT GTCTGGTCTT CTTTGTGTGC TGGGCACCCCT ACTATGTGCT ACAGCTGACC 840
CAGTTGTCCA TCAGCCGCCC GACCCTCACC TTTGTCTACT TATACAATGC GGCCATCAGC 900
TTGGGCTATG CCAACAGCTG CCTCAACCCC TTTGTGTACA TCGTGCTCTG TGAGACGTTT 960
CGAAACGCT TGGTCTGTG GGTGAAGCCT GCAGCCAGG GGCAGCTTCG CGCTGTCAGC 1020
AACGCTCAGA CGGCTGACGA GGAGAGGACA GAAAGCAAAG GCACCTGAAC TAGT 1074

```

<;210>; 15

<;211>; 1283

<;212>; DNA

<;213>; Human

<;400>; 15

```

AGTCGACATG TCAGTGGGAG CCATGAAGAA GGGAGTGGGG AGGGCAGTTG GGCTTGGAGG 60
CGGCAGCGGC TGCCAGGCTA CGGAGGAAGA CCCCTTCCC AACTGCGGGG CTTGCGCTCC 120
GGGACAAGGT GGCAGGCGCT GGAGGCTGCC GCAGCCTGCG TGGGTGGAGG GGAGCTCAGC 180
TCGGTTGTGG GAGCAGGCGA CCGGCACTGG CTGGATGGAC CTGGAAGCCT CGTGCTGCC 240
CACTGGTCCC AACGCCAGCA ACACCTCTGA TGGCCCGAT AACCTCACTT CGGCAGGATC 300
ACCTCCTCGC ACGGGGAGCA TCTCCTACAT CAACATCATC ATGCCTTCGG TGTTCGGCAC 360
CATCTGCCTC CTGGGCATCA TCGGGAAGTC CACGGTCATC TTCGCGGTG TGAAGAAGTC 420
CAAGCTGCAC TGGTGCAACA ACGTCCCCGA CATCTTCATC ATCAACCTCT CGGTAGTAGA 480
TCTCCTCTTT CTCCTGGGCA TGCCCTTCAT GATCCACCAG CTCATGGGCA ATGGGGTGTG 540
GCACTTTGGG GAGACCATGT GCACCTCAT CACGGCCATG GATGCCAATA GTCAGTTCAC 600
CAGCACCTAC ATCCTGACCG CCATGGCCAT TGACCGCTAC CTGGCCACTG TCCACCCCAT 660
CTCTTCCACG AAGTTCCGGA AGCCCTCTGT GGCCACCCTG GTGATCTGCC TCCTGTGGGC 720
CCTCTCCTTC ATCAGCATCA CCCCTGTGTG GCTGTATGCC AGACTCATCC CCTTCCCAGG 780
AGGTGCACTG GGCTGCGGCA TACGCTGCC CAACCCAGAC ACTGACCTCT ACTGGTTCAC 840
CCTGTACCAG TTTTCTCTGG CCTTGCCTT GCCTTTTGTG GTCATCACAG CCGCATACGT 900
GAGGATCCTG CAGCGCATGA CGTCCTCAGT GGCCCCCGCC TCCCAGCGCA GCATCCGGCT 960
GCGGACAAAG AGGGTGACCC GCACAGCCAT CGCCATCTGT CTGGTCTTCT TTGTGTGCTG 1020
GGCACCTTAC TATGTGCTAC AGCTGACCCA GTTGTCCATC AGCCGCCCCG CCCTCACCTT 1080
TGTCTACTTA TACAATGCGG CCATCAGCTT GGGCTATGCC AACAGTGCC TCAACCCCTT 1140
TGTGTACATC GTGCTCTGTG AGACGTTCCG CAAACGCTTG GTCCTGTGCG TGAAGCCTGC 1200
AGCCCAGGGG CAGCTTCGCG CTGTCAGCAA CGCTCAGACG GCTGACGAGG AGAGGACAGA 1260
AAGCAAAGGC ACCTGAACTA GTT 1 2

```

8 3

<210> 1 6

<211> 4 2 0

<212> RNA

<213> Human

<400> 1 6

```

CAAAAGCUGG AGCUCCACCG CGGUGGCGGC CGC
UCUAGCC CACUAGUUA GGUGCCUUUG 60
CUUUCUGUCC UCUCUCGUC AGCCGUCUGA GCG
UUGCUGA CAGCGCGAAG CUGCCCCUGG 120
GCUGCAGGCU UCACCGACAG GACCAAGCGU UUG

```

CGGAACG UCUCACAGAG CACGAUGUAC 180
 ACAAAGGGGU UGAGGCAGCU GUUGGCAUAG CCC
 AAGCUGA UGGCCGCAUU GUAUAAGUAG 240
 ACAAAGGUGA GGGUCGGGCG GCUGAUGGAC AAC
 UGGGUCA GCUGUAGCAC AUAGUAGGGU 300
 GCCCAGCACA CAAAGAAGAC CAGACAGAUG GCG
 AUGGCUG UGCGGGUCAC CCUCUUUGUC 360
 CGCAGCCGGA UGCUGCGCUG GGAGGCGGGG GCC
 ACUGAGG ACGUCAUGCG CUGCAGGAUC 420

 フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	コード (参考)
A 6 1 K 31/445		A 6 1 K 31/445	4 C 0 8 6
31/4453		31/4453	4 C 2 0 6
31/4458		31/4458	4 H 0 0 6
31/451		31/451	
31/454		31/454	
31/4545		31/4545	
31/47		31/47	
31/496		31/496	
31/5375		31/5375	
31/538		31/538	
A 6 1 P 3/04		A 6 1 P 3/04	
3/10		3/10	
9/10	1 0 1	9/10	1 0 1
15/00		15/00	
19/02		19/02	
25/28		25/28	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 C 233/44		C 0 7 C 233/44	
233/80		233/80	
235/42		235/42	
235/56		235/56	
235/84		235/84	
237/22		237/22	
237/42		237/42	
237/48		237/48	
255/56		255/56	
271/28		271/28	
275/42		275/42	
311/21		311/21	
323/19		323/19	
323/62		323/62	
C 0 7 D 211/14		C 0 7 D 211/14	
211/16		211/16	
211/18		211/18	
211/22		211/22	
211/26		211/26	

211/30	211/30	
211/34	211/34	
211/52	211/52	
211/58	211/58	
211/62	211/62	
211/70	211/70	
213/82	213/82	
215/38	215/38	
265/36	265/36	
295/12	295/12	Z
311/04	311/04	

(72)発明者	鈴木 伸宏	F ターム(参考)	4C031 JA07
	茨城県つくば市大字谷田部1077番地50	4C054	AA02 AA05 CC03 CC04 DD01
(72)発明者	下村 行生		EE01 FF05 FF08 FF11 FF12
	茨城県つくば市松代3丁目12番地1 武田		FF30
	薬品松代レジデンス410号	4C055	AA01 BA01 BA02 BA05 BA08
(72)発明者	竹河 志郎		BA13 BA16 BB01 BB02 CA02
	茨城県つくば市梅園2丁目5番地3 梅園		CA08 CA34 CA58 CB04 CB10
	スクエアB棟305号		DA01 DA08 DA34 DB04 DB10
(72)発明者	石原 雄二	4C056	AA02 AB01 AC03 AD02 AE01
	茨城県つくば市二の宮1丁目12番30号 エ		BA03 BA07 BA13 BB01 BC01
	ミネンス二の宮305		EA06 EB01 EC01
		4C062	EE99 FF03
		4C086	AA01 AA02 AA03 BA03 BA05
			BA08 BA13 BA15 BB01 BB02
			BC08 BC11 BC13 BC17 BC21
			BC28 BC38 BC42 BC50 BC69
			BC71 BC73 BC74 GA02 GA07
			MA01 MA04 NA14 ZA15 ZA45
			ZA70 ZA81 ZA96 ZC02
		4C206	AA01 AA02 AA03 GA07 GA31
			HA28 MA01 MA04 NA14 ZA15
			ZA45 ZA70 ZA81 ZA96 ZC02
			ZC42
		4H006	AA01 AB27 BJ50 BM10 BM30
			BM71 BM72 BM73 BN10 BN30
			BP30 BP60 BQ30 BR60 BS30
			BT32 BU26 BU32 BU36 BU46
			BV25 BV53 BV55 BV71 BV72
			BV74 QN30 RA36 RB34 TA04
			TB34